

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**



**TESIS DOCTORAL**

**Trasplante hepático en pacientes con antígeno de superficie  
del virus B de la hepatitis. Estudio clínico y urológico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Carmelo Loinaz Seguro**

Director

Enrique Moreno González

**Madrid, 2002**

ISBN: 978-84-669-0007-2

© Carmelo Loinaz Seguro, 1991

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

JEFE DE DPTO: PROF.J.L. BALIBREA CANTERO

TRASPLANTE HEPATICO EN PACIENTES CON ANTIGENO DE SUPERFICIE  
DEL VIRUS B DE LA HEPATITIS. ESTUDIO CLINICO Y VIROLOGICO.

TESIS DOCTORAL

CARMELO LOINAZ SEGUROLA

DIRECTORES

E.MORENO GONZALEZ Y V.CARREÑO GARCIA

MADRID, 1991



INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD  
MADRID

ENRIQUE MORENO GONZALEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA Y  
PROFESOR TITULAR DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICO:

Que el trabajo titulado "TRASPLANTE HEPATICO EN  
PACIENTES CON ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS B DE LA  
HEPATITIS. ESTUDIO CLINICO Y VIROLOGICO", presentado por don  
CARMELO LOINAZ SEGUROLA, como Memoria para acceder al Grado  
de Doctor en Medicina, constituye una investigación original  
que aporta datos de interés en el conocimiento de la  
evolución de los sujetos trasplantados con infección por  
virus B.

Madrid, veintiseis de Marzo de 1991



Fdo. Dr. Moreno González



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

FACULTAD DE MEDICINA

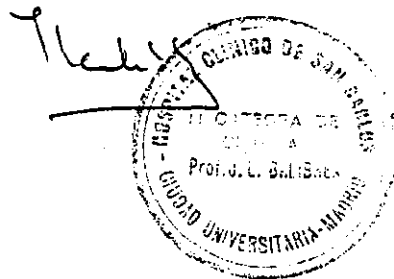
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

D. JOSE LUIS BALIBREA CANTERO, CATEDRATICO NUMERARIO DE LA FACULTAD DE MEDICINA Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral titulada " Trasplante hepático en pacientes con antígeno de superficie del virus B de la hepatitis. Estudio Clínico y Urológico", realizada por D. Carmelo Loinaz Seguro bajo la dirección del Prof. E. Moreno González, es apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Y para que conste y obre los efectos oportunos, firma el presente certificado en Madrid, a dos de Abril de mil novecientos noventa y uno.

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA





A Lydia y Mikel

A toda mi familia

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de este trabajo, por su contribución directa o indirecta.

Al Dr. Enrique Moreno González, por su ejemplo de trabajador incansable y por todo lo que de él he podido aprender en estos años de formación quirúrgica general y de trasplante hepático.

Al Dr. Vicente Carreño García, por haberme brindado la posibilidad de un estudio virológico en profundidad y asesoramiento en este difícil campo de las hepatitis virales.

A todos los médicos del Servicio de Cirugía "C" del Hospital 12 de Octubre, con los que comparto el trabajo diario como cirujano y el del trasplante hepático en particular. También a los que hicieron posible el inicio del Programa de Trasplante y en la actualidad no están con nosotros. En particular al Dr. Manuel Gómez Gutiérrez, que fue el primero en comenzar los estudios virológicos en los pacientes con infección por virus B en nuestra experiencia, y un ejemplo de trabajo y profesionalidad.

A todos los miembros del Laboratorio de Digestivo de la Fundación Jiménez Díaz, y sobre todo a la Dra. Gloria Moraleda, por sus estudios del genoma viral y el apoyo que me han dado.

Al Dr. Francisco Colina Ruiz y la Dra. Nuria Alberti, por su inestimable trabajo en el estudio de la histopatología de estos pacientes.

## II

Al Servicio de Microbiología del Dr. Antonio Rodríguez Noriega y a la Unidad de Enfermedades Infecciosas, por el esfuerzo realizado para el estudio serológico (Dr. Antonio Fuertes) y seguimiento clínico de las infecciones (Dr. Carlos Lumbreras).

A todos los miembros del Servicio de Gastroenterología del Hospital, por su colaboración en el estudio y tratamiento de estos enfermos.

A todos los miembros de los diferentes Servicios del Hospital que colaboran en la tarea del Trasplante, médicos, enfermeros y otros, porque la realización del mismo es indispensable sin su trabajo.

A Isabel Millán, que ha diseñado los estudios estadísticos.

A todos, mi más sincero agradecimiento.

### III

#### INDICE

	PAG
<u>INTRODUCCION</u>	1
1-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
2-HEPATITIS	2
A.-HEPATITIS VIRICAS	2
I-HEPATITIS VIRAL AGUDA	5
-MANIFESTACIONES CLINICAS DE LAS	5
HEPATITIS VIRALES AGUDAS:	
-SIGNOS Y SINTOMAS	5
-LABORATORIO Y ANATOMIA PATOLOGICA	11
-DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	16
-TRATAMIENTO Y PREVENCION	26
-HEPATITIS FULMINANTE	28
II-HEPATITIS VIRAL CRONICA	33
B.-HEPATITIS B	37
-ESTRUCTURA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B.	37
VIRUS DELTA DE LA HEPATITIS.	
-HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VIRUS	50
DE LA HEPATITIS B. ASPECTOS CLINICOS, SEROLOGICOS	
Y DE BIOLOGIA MOLECULAR.	
-HEPATITIS AGUDA	50
-HEPATITIS CRONICA. ESTADO DE PORTADOR.	55
REACTIVACION DE LA INFECCION. HEPATOCARCINOMA.	

#### IV

-TRATAMIENTO MEDICO DE LA HEPATITIS B CRONICA.	65
PROFILAXIS.	
-ANTIVIRALES	65
-INTERFERON	66
-TRATAMIENTO COMBINADO	70
-FOSCARNET	70
-VACUNACION	71
3-TRASPLANTE HEPATICO	74
-RESUMEN HISTORICO	74
-EL TRASPLANTE HEPATICO COMO INDICACION DE TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS POST-HEPATITIS B	76
-RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPATICO EN PACIENTES CON INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS B	88
4-OBJETIVOS	118
<u>PACIENTES, MATERIALES Y METODOS</u>	119
1-PACIENTES	120
2-TRATAMIENTO CON ANTIVIRALRES	145
-INTERFERON	145
-FOSCARNET	147
3-TECNICA QUIRURGICA DEL TRASPLANTE HEPATICO	148
-EXTRACCION HEPATICA	148
-PREPARACION DEL INJERTO EN BANCO	150
-INTERVENCION EN EL RECEPTOR	150

4-INMUNOSUPRESION	151
5-INMUNOPROFILAXIS	152
6-DETERMINACIONES ANALITICAS DE SEGUIMIENTO	154
-LABORATORIO DE BIOQUIMICA	154
-ESTUDIOS DE COAGULACION	155
7-ESTUDIO DE MARCADORES DEL HBV	157
-ANTIGENOS Y ANTICUERPOS EN SUERO	157
-HBV-DNA EN SUERO	159
-HBV-DNA EN CMSP	161
-HBV-DNA EN BIOPSIA HEPATICA	161
8-ESTUDIO DE MARCADORES DEL HDV	162
-DETERMINACION DE ANTI-DELTA	162
-HDV-RNA EN SUERO	163
9-ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO	164
10-ESTUDIO INMUNOLOGICO	165
11-ESTUDIO ESTADISTICO	166
 <u>RESULTADOS</u>	 167
1-EVOLUCION INDIVIDUAL DE LOS PACIENTES	168
2-EVOLUCION DE LOS MARCADORES VIRALES	231
3-TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES	246
4-RESULTADOS DE INMUNOPROFILAXIS	249
5-MORBIMORTALIDAD GENERAL	251
6-RECIDIVA	256

## VI

7-HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA)	269
<u>DISCUSION</u>	272
-CARACTERISTICAS SERO-VIROLOGICAS PREVIAS	274
AL TRASPLANTE Y EVOLUCION POSTERIOR	
-INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES	277
-INFLUENCIA DE LA INMUNOPROFILAXIS	279
-MORBIMORTALIDAD	283
-RELACION HLA RECEPTOR/DONANTE Y	288
SIGNIFICACION PRONOSTICA	
-RECIDIVA	289
<u>CONCLUSIONES</u>	296
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	299

## VII

### RELACION DE ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE TRABAJO

ALT	Alanino-aminotransferasa, GPT
Anti-D	Anticuerpo anti-antígeno Delta, anti-Delta
Anti-HBc	Anticuerpo anti-core del virus B de la hepatitis
Anti-HBe	Anticuerpo anti-antígeno e del virus B de la hepatitis
Anti-HBs	Anticuerpo anti-antígeno de superficie del virus B de la hepatitis
Anti-H <sub>2</sub>	Antihistamínico dirigido a receptores tipo 2
AST	Aspartato-aminotransferasa, GOT
BAAR	Bacilo ácido-alcohol resistente
CMV	Citomegalovirus
CMSP	Células mononucleares de sangre periférica
DNA	Acido desoxirribonucleico
EBV	Virus de Epstein-Barr
EEG	Electro-encefalograma
FA	Fosfatasa alcalina
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidasa
GOT	Transaminasa glutámico-oxalacética, AST
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica, ALT
HAV	Virus A de la hepatitis
HBcAg	Antígeno del core del virus B de la hepatitis
HBeAg	Antígeno e del virus B de la hepatitis



## VIII

HBIG	Inmunoglobulina anti-hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie del virus B de la hepatitis
HBV	Virus B de la hepatitis
HBV-DNA	Acido desoxirribonucleico del virus B de la hepatitis
HCA	Hepatitis crónica activa
HCP	Hepatitis crónica persistente
HCV	Virus C de la hepatitis
HDA	Hemorragia digestiva alta
HDAG	Antígeno Delta, HDVAg
HDV	Virus Delta de la hepatitis
HDV-RNA	Acido ribonucleico del virus Delta
HIDA	IDA hepático o dimetil-IDA (iminodiacetato n-sustituido marcado con tecnecio-99m)
HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana
HLA	"Human lymphocyte system A", complejo principal de histocompatibilidad del hombre
HSV	Virus herpes simplex
HTA	Hipertensión arterial
HZV	Virus herpes zóster, VZV
IF	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
IM, i/m	Intramuscular

## IX

LDH	Láctico deshidrogenasa
NANB	No-A, no-B
PAAF	Punción-aspiración con aguja fina
PCP	Presión capilar pulmonar
PCR	"Polymerase chain reaction", reacción de polimerasa en cadena
PDF	Productos de degradación de la fibrina
pHSA	Agregado de seroalbúmina humana
PVC	Presión venosa central
RIA	Radioinmunoensayo
SDS	Lauril sulfato sódico
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAC	Tomografía axial computarizada
TCE	Traumatismo craneoencefálico
THO	Trasplante hepático ortotópico
TP	Tiempo de protrombina
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activada
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCLA	University of California at Los Angeles
V.N.	Valor normal
VZV	Virus varicela-zóster, HZV
VSG	Velocidad de sedimentación globular

## FE DE ERRATAS

-Las citas bibliográficas 142 y 143 son repetición de la misma.

I N T R O D U C C I O N

## 1-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante hepático en los pacientes con infección por virus de la hepatitis B (HBV) comporta problemas especiales. Sin duda, muchos de estos individuos son excelentes candidatos, si nos basamos en la presencia de enfermedad hepática descompensada con ictericia, varices esofago-gástricas sangrantes y encefalopatía hepática. Sin embargo, el índice de recidivas y la mayor tasa de mortalidad de este subgrupo de pacientes en la experiencia de algunos centros ha provocado ciertas reticencias a la hora de considerarlos como candidatos a trasplante.

El protocolo del Programa de Trasplante Hepático del Hospital "12 de Octubre" de Madrid, iniciado en la práctica clínica en 1986, en su apartado de Selección de Receptores, incluye la infección activa por virus de la hepatitis B como contraindicación absoluta para el trasplante, y la existencia del antígeno de superficie de dicho virus en suero sin signos de replicación viral como contraindicación relativa. Pero la escasa experiencia a nivel mundial en este campo nos ha llevado a un estudio detallado de las características pre- y postrasplante de estos pacientes en lo que se refiere a clínica, serología, histopatología hepática, etc.

## 2-HEPATITIS

### A.-HEPATITIS VIRICAS

La hepatitis es una infección reconocida desde la antigüedad. Hipócrates fue probablemente el primero que describió la hepatitis A hace más de dos mil años, cuando llamó "ictericia epidémica" a una enfermedad de comienzo agudo con fiebre, debilidad, dolor de cabeza y orina amarilla <sup>42</sup>. Sin embargo, la hepatitis B no se reconoce como entidad distinta hasta 1883, cuando A.Luerman <sup>117</sup> da a conocer un brote de ictericia prolongada que se da entre trabajadores de almacenes en Alemania que recibieron una vacuna antivariólica que contenía linfa humana. Aunque el origen viral de la hepatitis A se estableció en las décadas de los 40 y 50, la investigación de la hepatitis B aún estaba en su infancia en 1965, cuando B.S.Blumberg y sus colaboradores <sup>16</sup> presentaron un nuevo antígeno en el suero de aborígenes australianos.

El término de hepatitis viral se emplea comúnmente para varias entidades con similitudes clínicas que son distintas por su etiología y epidemiología <sup>57</sup>. Son enfermedades infecciosas frecuentes y serias que producen necrosis e inflamación hepática. Tradicionalmente se han distinguido dos tipos: la A o hepatitis infecciosa causada por el virus A de la hepatitis, y la B o hepatitis sérica ocasionada por el virus B de la hepatitis. En los últimos veinticinco años se han descubierto los marcadores serológicos que identifican y distinguen entre las hepatitis tipo A y B. Con la utilización de estos marcadores se vió claramente que no todos los casos de hepatitis viral aguda podían atribuirse

al virus A de la hepatitis (HAV) o al virus B de la hepatitis (HBV). En su momento, estos casos se atribuyeron a un agente transmisible que la mayoría de los datos sugerían como un tercer virus de la hepatitis humana (o posiblemente varios de tales virus). Este tipo o grupo de hepatitis se denominó no-A, no-B. Más recientemente se descubrió un cuarto virus de la hepatitis, el Delta <sup>171</sup>.

Algunos otros agentes virales pueden afectar secundariamente el hígado y producir un síndrome "hepatitis-like". Los más importantes entre éstos son el virus de Epstein-Barr (EBV) y el citomegalovirus (CMV), pero pueden producir también enfermedad hepática el virus del herpes simple, el varicella-zóster, los coxsackie B, los adenovirus, el virus de la rubeola, el del sarampión y el de la parotiditis.

La hepatitis viral aguda es una enfermedad común. Sin embargo, su incidencia exacta no es conocida. La incidencia anual en Estados Unidos de América es de aproximadamente 0,25/1000, con 60000 casos declarados en 1980. Realmente es una subestimación. Se sugiere que la incidencia real es cinco a ocho veces mayor <sup>100</sup>. De hecho, el uso de marcadores virales para estudio de infección previa revela que a los 50 años, el 70% de los americanos blancos de clase media han tenido infección por HAV y el 7% por HBV <sup>211</sup>. La prevalencia es mayor en las clases socioeconómicas más bajas y mucho mayor en otras áreas del mundo (sobre todo en países subdesarrollados).

## I-HEPATITIS VIRAL AGUDA

La hepatitis viral aguda es una enfermedad seria. La tasa de mortalidad de la hepatitis viral icterica se estima entre un uno y un tres por cien. La hepatitis A probablemente tiene una mortalidad menor ( $<0,5\%$ )<sup>195</sup> que la B ( $1\%$ )<sup>137</sup>. Además de la mortalidad, la hepatitis viral puede tener secuelas serias: enfermedad hepática crónica, cirrosis, poliarteritis nodosa, crioglobulinemia mixta "esencial", glomerulonefritis membranosa, anemia aplásica, y quizá carcinoma hepatocelular. A nivel mundial, la infección por HBV puede ser la causa más frecuente de mortalidad por cáncer. Se estima que al menos un 5% de la población mundial tiene hepatitis B crónica (estado de portador crónico). Hasta un 40% de estos individuos pueden finalmente desarrollar hepatocarcinoma<sup>12</sup>.

### Manifestaciones clínicas de las hepatitis virales agudas

#### Síntomas y signos

La hepatitis viral aguda es un síndrome diferenciado que normalmente no comporta dificultad diagnóstica<sup>82</sup>. Su curso se puede dividir en cuatro períodos: período de incubación, fase preictérica, fase icterica y convalecencia.

La fase de incubación varía de unas pocas semanas a seis meses. La de la hepatitis A dura de 15 a 45 días (promedio de 30 días), la de la B de 30 a 180 días (promedio de 70 días) y



la de la no-A, no-B de 15 a 150 días (promedio de 50 días).

Los síntomas iniciales de la hepatitis son inespecíficos. El caso típico cursa con debilidad y malestar, seguidos al poco tiempo de anorexia, náuseas intermitentes, vómitos, y un dolor vago, sordo, localizado en hipocondrio derecho. Estos síntomas de la fase preictérica duran de 3 a 10 días. El comienzo de la fase ictérica está determinado por la ictericia y/o la coluria. Estos son los síntomas que normalmente hacen acudir al médico. La duración de la ictericia es bastante variable, pero normalmente dura de 1 a 3 semanas. Habitualmente, el paciente comienza a sentirse mejor poco después de la aparición de la ictericia; mejora el apetito, desaparecen las náuseas, y reaparece una sensación de bienestar, a pesar de la persistencia de la ictericia. El malestar general es normalmente el último síntoma en desaparecer, a menudo junto con la ictericia o justo antes.

Aunque esta descripción sería la del caso típico, hay que insistir en que tales casos representan probablemente una minoría de la hepatitis víricas. El hecho más característico de la hepatitis viral es su variabilidad de expresión clínica. Los casos con ictericia (definida arbitrariamente como aquellos con una bilirrubina  $>2,5$  mg/dl; nivel aproximado en el que la ictericia es visible) representan sólo un 20-50%. Los restantes pasan desapercibidos, asintomáticos o con síntomas tan leves o escasos atribuidos a "indigestión" o "gripe". El espectro de las hepatitis virales agudas varía desde las inaparentes hasta las

fulminantes.

El inicio de la enfermedad puede ser súbito (más típico de la A) o insidioso (más típico de la B o no-A,no-B), pero normalmente puede localizarse bastante bien en el tiempo. El malestar es, sin duda, el síntoma más precoz, más común (95%) y fidedigno de esta enfermedad <sup>137</sup>. Los pacientes lo expresan de forma variable como debilidad, letargo, fatigabilidad, sentirse en baja forma o enfermo... Normalmente es el primer síntoma en aparecer y el último en desaparecer. La anorexia es casi tan frecuente (90%) como el malestar, pero es de los primeros que desaparece. También asume formas variadas: ausencia de deseo de comer, cambios en las preferencias en cuanto a las comidas, saciedad precoz, provocación de náuseas, indigestión, o dolor abdominal provocado por el olor, sabor o ingesta de alimento. El resultado es una disminución de la ingesta, siendo habitual la pérdida de peso de unos 2-10 kg. La pérdida de sabor de los cigarrillos es otra forma de anorexia o disgeusia de la hepatitis viral. Sin embargo, ésto último es característico de toda enfermedad hepática aguda. Las náuseas y vómitos se dan en un 80% de los pacientes con hepatitis sintomática. Las náuseas son normalmente intermitentes y raramente intratables. Las náuseas, como el malestar, pueden no estar presentes al comienzo del día, para aparecer y empeorar a medida que pasa éste. El dolor abdominal se da en un 60% de los casos y normalmente consiste en una sensación de malestar, sorda, localizada en hipocondrio derecho. Normalmente no es severo, y no varía con las comidas,

los antiácidos, ni la posición.

Al menos un 25% de los pacientes con hepatitis viral describen el comienzo de su enfermedad como un cuadro gripal, con debilidad, dolor de cabeza, mialgias, escalofríos y fiebre. Este comienzo es más frecuente en la hepatitis A. La cefalea es generalizada, sorda y de leve a moderada. La fiebre, si se presenta, no es alta. En algunos casos, puede haber síntomas de infección respiratoria alta, con dolor de garganta y tos. Estos síntomas duran poco tiempo (1-3 días) y son sustituidos por los más típicos: anorexia, náuseas, y posteriormente ictericia. La fiebre, en particular, raramente persiste en la fase ictérica. La ictericia con fiebre alta no es característica de la hepatitis viral.

Un porcentaje menor de pacientes con hepatitis aguda (5-10%) experimentan un síndrome parecido a la enfermedad del suero al comienzo de la enfermedad. Consiste en la triada de síntomas fiebre, rash y artritis. Se da en la fase preictérica y casi sin excepción desaparece súbitamente con el comienzo de la ictericia. La fiebre es habitual, pero no siempre se da. El rash es típicamente urticariforme, con habones pruriginosos que aparecen y desaparecen con una distribución mayormente periférica. Puede haber lesiones más maculo-papulares o manchas planas irregulares. La artritis es de leve a moderada, no deformante, poliarticular y migratoria. Las articulaciones más afectadas son los codos, muñecas, rodillas y pequeñas articulaciones de las manos. Probablemente las artralgias son más frecuentes que las artritis

francas. Este síndrome es más frecuente en la hepatitis B, pero también se da en la A y en la no-A, no-B. Probablemente es una manifestación de depósito de inmunocomplejos.

La ictericia y la coluria son los síntomas más característicos de esta enfermedad, pero pueden ser poco fiables. Muchos pacientes (y algunos médicos) pueden no reconocer la ictericia escleral, aun con niveles séricos de bilirrubina de 10 mg/dl. La coluria es a menudo más fácil de ver, pues la orina puede ser oscura antes de que la ictericia sea visible. La coluria es también útil para apreciar que la bilirrubina es fundamentalmente directa, no siendo así en la ictericia del síndrome de Gilbert o la hemólisis. Aunque la ictericia y la coluria se dan normalmente tras 4-10 días de fase anictérica, algunos pacientes presentan tan solo ictericia y niegan pródromos de malestar, anorexia o náuseas. La hipocolia puede darse también con la ictericia, reflejando ausencia de pigmentos biliares en el contenido intestinal. Pero normalmente, la pérdida de color de las heces en la hepatitis no es tan importante como en la ictericia obstructiva, siendo las heces blanquecinas muy raras. Los pacientes con ictericia importante aquejan a menudo prurito. Puede haber diarrea o estreñimiento, pero no son importantes. Estos cambios en el hábito intestinal pueden reflejar cambios en la actividad o la dieta más que un efecto de la infección viral.

Los hallazgos físicos son escasos en la hepatitis viral aguda. El paciente parece aguda pero no crónicamente enfermo.

La desnutrición no es característica de la enfermedad. Normalmente el paciente está afebril. Los signos vitales son normales, aunque puede haber bradicardia cuando hay hiperbilirrubinemia significativa. La ictericia se detecta si el nivel de bilirrubina es superior a 2,5-3,0 mg/dl. Se ve más fácilmente en la esclera. En gente pálida la piel puede adoptar un tinte amarillento. La luz natural es imprescindible para valorar grados leves de ictericia.

El abdomen aparece básicamente normal. Los ruidos intestinales están presentes. La palpación muestra a menudo un hígado aumentado de tamaño y ligeramente doloroso. Sin embargo, normalmente está poco agrandado y presenta un borde liso, regular y firme (no blando ni duro). Puede haber cierto dolor a la palpación del borde o por percusión suave con el puño (comparando con el lado izquierdo). Se palpa un polo esplénico en 5-25% de los pacientes. No se ven signos de hipertensión portal salvo en los casos tardíos de necrosis subaguda hepática. Las adenopatías, si se presentan, no son llamativas.

Existen algunos hallazgos en la hepatitis viral aguda. Son frecuentes las arañas vasculares en individuos pálidos, pero son pequeñas y poco numerosas. Puede haber excoriaciones si existe prurito. Las marcas de venopunción numerosas en el antebrazo pueden indicar drogadicción, una fuente frecuente de hepatitis viral. Los pacientes con "enfermedad del suero" pueden tener urticaria, rash eritematoso o signos de artritis. Puede haber también una exacerbación del acné.

### Laboratorio y Anatomía Patológica

Los hallazgos de laboratorio en las hepatitis víricas son bastante característicos. Hay una elevación muy importante de las transaminasas o aminotransferasas, AST o GOT y ALT o GPT, habitualmente por encima de ocho veces su valor normal cuando aparece la ictericia. El nivel de GPT es más importante, pues este enzima sérico es bastante específico de lesión hepática (aunque puede estar ligeramente elevada en enfermedades musculares). En la hepatitis aguda el nivel de GPT es habitualmente tan alto o mayor que el de GOT. La fosfatasa alcalina (FA) y otros enzimas que muestran obstrucción biliar o colestasis (leucín-aminopeptidasa, 5'nucleotidasa) están levemente elevadas (de una a tres veces el valor normal). Lo mismo ocurre con la láctico-deshidrogenasa (LDH). La creatín-fosfoquinasa (CPK), elevada en lesión muscular y cardíaca, es normal en la hepatitis aguda. De hecho, la elevación importante de la GOT y GPT, con ligera elevación de FA y LDH, es virtualmente diagnóstica de hepatitis aguda o enfermedad necroinflamatoria del hígado. Dado este patrón enzimático, queda resolver si se trata de una hepatitis aguda ocasionada por virus, una droga hepatotóxica, una toxina, o lesión hepática inespecífica (anoxia, shock o fallo cardíaco severo).

Los niveles de GOT y GPT se elevan durante el período tardío de la incubación. Son siempre anormales una vez que se

manifiestan los síntomas, aumentan normalmente en la fase preictérica, y son máximos en la fase ictérica. Con la recuperación, caen rápidamente, pero casi siempre siguen algo altos durante semanas tras la desaparición de la ictericia y la sintomatología. La recuperación clínica y bioquímica completa se da en tres cuartas partes de los pacientes no complicados 3 a 4 meses después del inicio de la ictericia, y en los restantes la recuperación bioquímica puede retrasarse.

El nivel de bilirrubina está invariablemente elevado en la hepatitis viral ictérica. La elevación afecta a la fracción indirecta y a la directa, con una proporción aproximada de 1 a 1. La elevación desproporcionada de la fracción directa sugiere colestasis, mientras la preponderancia de la indirecta sugiere hemólisis. El nivel de bilirrubina puede continuar aumentando a pesar de la caída de los niveles de transaminasas. El nivel de bilirrubina parece tener cierto valor pronóstico; los niveles mayores de 20 mg/dl persistentes pueden indicar enfermedad más severa.

El tiempo de protrombina es generalmente normal en la hepatitis viral aguda típica, pero alargado en las fulminantes, sin volver a valores normales pese al tratamiento con vitamina K. Un valor prolongado puede significar necrosis hepatocelular masiva e indicar un peor pronóstico. A veces se da un valor de protrombina muy alargado con transaminasas y bilirrubina casi normales. El tiempo parcial de tromboplastina no es tan sensible o fidedigno como el tiempo de protrombina, aunque sí podrían

serlo los factores de coagulación hepatodependientes estudiados por separado, pero éstos son más difíciles y caros de determinar y sus relativas ventajas están aún por demostrar.

Normalmente los valores de albúmina y globulinas son normales, aunque puede caer ligeramente el nivel de albúmina y subir el de globulinas. El patrón de descenso de la albúmina y elevación de globulinas debería hacer pensar en hepatopatía crónica.

Los valores de hematocrito y hemoglobina permanecen habitualmente normales. La anemia hemolítica con test de Coombs positivo es una complicación rara. La hemólisis se da normalmente en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa <sup>27</sup>. La anemia aplásica es muy rara y aparece semanas o meses más tarde del episodio agudo, siendo particularmente severa e irreversible. Normalmente se asocia con la hepatitis no-A, no-B y ha sido tratada con trasplante de médula ósea. Puede haber neutropenia y linfopenia temporales, sobre todo en la fase preictérica <sup>191</sup>, seguidas de linfocitosis relativa. Los linfocitos atípicos son normales durante la fase aguda, variando de un 2 a un 20%, y son indistinguibles de los vistos en la mononucleosis infecciosa. El número de plaquetas permanece normal, excepto en la hepatitis fulminante.

Estos pacientes a menudo desarrollan bajos niveles de anti-DNA y anti-músculo liso (SMA). La VSG es normal o mínimamente elevada. Los niveles de complemento pueden bajar durante la fase preictérica, especialmente en los casos con síndrome parecido a



la enfermedad del suero. Las inmunoglobulinas séricas son normales salvo en la hepatitis A, donde la IgM puede duplicarse.

Normalmente no se precisa de biopsia hepática, pues el cuadro es muy característico. Sin embargo, puede estar justificada si se presentan varias posibles causas o se considera un tratamiento <sup>82</sup>. Los hallazgos típicos de la biopsia hepática en la hepatitis aguda son una inflamación difusa de todo el hígado, con infiltrado panlobular de células mononucleares, necrosis hepatocelular, hiperplasia de células de Kupffer, y grados variables de colestasis. La necrosis es más marcada en el centro del lobulillo, y la celularidad mayor en los tractos portales. No hay degeneración grasa. Los hepatocitos centrizonales pueden mostrar cuerpos acidófilos, pleomorfismo con balonización e hialinización. Hay regeneración hepática, evidenciada por numerosas figuras de mitosis, células multinucleadas y formación de "rosetas" o "pseudoacinos". El infiltrado mononuclear consiste fundamentalmente en linfocitos pequeños, aunque también se ven algunas células plasmáticas y eosinófilos. En los casos típicos, la necrosis es focal y parcheada. Hay casos en los que hay formación de puentes de necrosis, también llamados subagudos o de necrosis confluyente. Se ha discutido mucho sobre la importancia pronóstica de esta lesión, aunque estudios prospectivos no han podido demostrar una diferencia pronóstica entre los pacientes que la presentan y los que no. En la hepatitis fulminante se observa una necrosis masiva multilobular. En los casos que progresan se observa una

disminución evidente del tamaño del órgano. Y en los que sobreviven más de dos semanas hay regeneración nodular.

El microscopio electrónico muestra cambios inespecíficos, con rotura del retículo endoplasmático rugoso en vesículas y suelta de los ribosomas adheridos. Aparecen grandes lisosomas que forman vacuolas autofágicas. Las células claras representan células balonizadas y las oscuras los cuerpos eosinófilos. Durante la curación los polirribosomas forman nuevos perfiles y el retículo endoplasmático rugoso se hipertrofia <sup>191</sup>.

También hay alteraciones en otros órganos desde el punto de vista anatomopatológico. Hay aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales. Puede haber cierta esplenomegalia por proliferación celular y congestión venosa. La médula ósea es moderadamente hipoplásica, aunque la maduración es normal. Se han descrito, sin embargo, casos de aplasia medular fatal, cuya patogenia es oscura. En aproximadamente 15% de los casos fatales hay ulceración del tracto gastrointestinal, particularmente del ciego. El cerebro muestra una degeneración aguda inespecífica de las células ganglionares. Por su corta duración, las lesiones del coma hepático son raramente evidentes. Alguna vez se ha observado pancreatitis o miocarditis aguda. Se puede encontrar hemorragia en la mayoría de los órganos. De todo esto vemos que la hepatitis viral es una infección que afecta muchos órganos <sup>191</sup>.

### Diagnóstico diferencial

En las líneas siguientes veremos brevemente algunos tipos de hepatitis viral aguda distintos por su etiología y otros cuadros que presentan similitudes clínicas, para más adelante pasar a estudiar con mayor detalle las hepatitis B y Delta.

#### Hepatitis viral por virus A de la hepatitis (HAV)

El patrón clínico y epidemiológico de la infección por HAV está actualmente bien definido. El desarrollo de un test para el IgM anti-HAV ha hecho el diagnóstico serológico simple y exacto. Esta infección es autolimitada y no se conocen portadores persistentes o desarrollo de hepatitis crónicas. Desde el punto de vista epidemiológico se observa una disminución de casos en los países industrializados, con una disminución de la prevalencia del anticuerpo anti-HAV. Con ello aumenta la cantidad de individuos susceptibles al HAV. En los países en desarrollo, donde la infección asintomática por HAV ha sido universal en la infancia y donde virtualmente los adultos son inmunes, la introducción de mejoras sanitarias está retrasando la edad a la que se da la infección por HAV, y aumentando la proporción de enfermedad clínicamente aparente, pues las manifestaciones de la enfermedad parecen ser dependientes de la edad <sup>6</sup>.

El HAV ha sido clasificado como un enterovirus de la familia Picornaviridae. Tiene 27 nm de diámetro y una estructura

icosaédrica, cuatro proteínas estructurales, y contiene un RNA de cadena simple, y es estable en ácido y éter. Se puede inactivar mediante ebullición por un minuto, por contacto con formaldehído y cloro, o por radiación ultravioleta. Todas las cepas identificadas son inmunológicamente indistinguibles y pertenecen a un serotipo. El virus se encuentra en hígado, bilis, heces y sangre durante la fase de incubación tardía, pero la expulsión por heces y la viremia disminuyen rápidamente tras el comienzo de la ictericia. Probablemente es directamente citopático.

En general, la enfermedad es aguda y autolimitada. Tiene un comienzo repentino, pseudogripal, con mialgias, fiebre y malestar. Normalmente, no es tan severa ni prolongada como la hepatitis B, y no conduce a la cronicidad. Frecuentemente es anictérica, y pasa sin reconocerse o confundida con una gastroenteritis. La biopsia hepática muestra una lesión de la zona portal particularmente florida, con expansión, infiltrado celular marcado y erosión de la placa limitante <sup>215</sup>. La colestasis es marcada. Es sorprendente que la infección nunca conduzca a hepatitis crónica o cirrosis <sup>191</sup>.

Su ruta de propagación es fundamentalmente fecal-oral. Es altamente contagiosa. Se da esporádicamente o en brotes epidémicos. El grupo de edad más afectado es de 5 a 14 años. El contagio se ha dado por agua, leche o alimentos contaminados, tras desastres naturales o inundaciones, ingesta de marisco crudo o mal cocido, viajes a zonas de condiciones higiénicas pobres,

regadío con aguas fecales, etc.

Sin embargo, muchas veces es imposible el diagnóstico a no ser por la serología. El anti-HAV es detectable en suero para el comienzo de la enfermedad. Inicialmente es de las clases IgM e IgG. Después de 3-12 meses, la IgM desaparece, y la IgG permanece en títulos altos, de forma duradera, con inmunidad aparentemente de por vida.

Tras décadas de intentos fracasados, el cultivo in vitro del HAV se consiguió en 1979 (Provost P.J., Hilleman M.R.). Desde entonces, los laboratorios han propagado una gran variedad de cepas de HAV. Todo ello ha permitido la elaboración de una vacuna preparada con HAV inactivado con formol, experimentada en animales, que induce la aparición de anti-HAV en un gran porcentaje de personas tras administración parenteral de una única dosis, y sin efectos secundarios de importancia. Su uso no se ha generalizado al tratarse de una enfermedad autolimitada.

#### Hepatitis viral por virus no-A, no-B

Como se ha visto anteriormente, el concepto de hepatitis no-A, no-B se desarrolló a partir de los 70, con el reconocimiento clínico y la descripción de casos de hepatitis postransfusional que serológicamente no correspondían a infección por HBV o HAV <sup>60</sup>.

Aunque originariamente se pensó que era una enfermedad limitada a receptores de transfusión, se reconocen ahora otros

medios de diseminación. Podemos distinguir entre una transmisión percutánea (que incluiría casos de hepatitis asociada a transfusión, drogadicción intravenosa, hemodiálisis, trasplante, receptores de derivados sanguíneos almacenados, y transmisión ocupacional y nosocomial) y otra no percutánea (sexual, perinatal casos esporádicos, persona a persona, y ruta fecal-oral)<sup>56</sup>.

La hepatitis no-A, no-B más frecuente en Occidente es la postransfusional. Un 7-10% de los politransfundidos la desarrollan, o 3 a 6 casos de cada 1000 unidades transfundidas. Antes de la exclusión de donantes no voluntarios, la frecuencia de hepatitis postransfusional era de tres a cuatro veces mayor. En un estudio realizado en Milán en 1983-1984 sobre 676 pacientes transfundidos con sangre de donantes HBsAg- y niveles de GPT menores de 1,5 veces el límite alto de la normalidad, hubo una incidencia de 20 casos de hepatitis postransfusional por 1000 unidades transfundidas (96 casos)<sup>38</sup>.

Tras la introducción de medidas efectivas de prevención de la propagación del HBV en las unidades de hemodiálisis, la hepatitis no-A, no-B se ha convertido en la hepatitis más común en los pacientes y personal de estas unidades<sup>185</sup>.

Los receptores de órganos son otro grupo de pacientes con alto riesgo de adquirir una hepatitis por virus no-A, no-B.

La transmisión sexual parece que puede tener cierto papel, pero sería poco común, y asimismo la transmisión perinatal está por definir. Los casos esporádicos, sin causa aparente, en países desarrollados, suponen un 15-30% de las hepatitis agudas

esporádicas en adultos de áreas urbanas.

La hepatitis de transmisión por ruta fecal-oral se sospechaba como causada por un tipo distinto de virus no-A, no-B. Es frecuente en India, Birmania, Norte de Africa... Se da en poblaciones inmunes al HAV, por ruta fecal-oral por contaminación del agua potable por aguas contaminadas, predomina en adultos jóvenes, con una incubación de aproximadamente 40 días, presenta importante colestasis como característica histológica, mortalidad del 10%, afecta especialmente a mujeres embarazadas, y no progresa a enfermedad crónica <sup>233, 98, 99, ?</sup>.

El período de incubación del tipo postransfusional es variable (2-26 semanas), aunque la media es de 7 a 8 semanas. Aunque la hepatitis aguda es básicamente similar a los otros tipos de hepatitis viral, en general tiende a ser menos severa, con síntomas y signos menos frecuentes e importantes, con menor pico de transaminasas, y una mayor proporción de casos anictéricos y asintomáticos <sup>55</sup>. Sólo una cuarta parte de los pacientes presenta ictericia, y los niveles de GPT varían entre 200 y 600 U/l. Un hecho característico es la fluctuación de los niveles de transaminasas (efecto yo-yo). Ello hace difícil determinar si existe o no curación en un caso dado.

Hay sin embargo casos severos y fulminantes. La forma epidémica, descrita en India y Asia, de origen en el agua, presenta una proporción muy alta de casos fulminantes (10%).

La asociación de manifestaciones extrahepáticas no es tan frecuente como en la hepatitis B. Sin embargo, la anemia aplásica

sí es una complicación descrita <sup>235</sup>.

En cuanto a la Anatomía Patológica de la hepatitis no-A, no-B, a la descripción típica de la hepatitis viral pueden asociarse granulomas eosinófilos con cuerpos acidófilos, células gigantes, grasa microvesicular, infiltrado celular sinusoidal, respuesta inflamatoria relativamente escasa portal y parenquimatosa con pobreza de infiltrado linfocitario y posible lesión de ductos biliares. Ninguno de estos datos es suficiente como para poder distinguir claramente una hepatitis de esta etiología. La forma epidémica asiática se caracteriza por su colestasis <sup>98</sup>.

En los últimos años asistimos a un gran avance en el conocimiento de la hepatitis no-A, no-B. Como se mencionó previamente, los primeros estudios comenzaron en los 70, con el descubrimiento de hepatitis postransfusionales que por serología se comprobó no correspondían a hepatitis A o B. Estudios en chimpancés demostraron que era un agente transmisible, presente en la sangre y suero de donantes. Bradley <sup>18</sup> en 1985 llegó a calcular, sin estudios virológicos convencionales in vitro ni conocimiento del genoma, que se trataba de un virus pequeño RNA, similar a los Togaviridae.

Mientras tanto, muchos grupos de investigadores trataban de diseñar una prueba serológica, infructuosamente, por la irreproductibilidad o inespecificidad de los resultados.

Houghton y sus colaboradores, trabajando en la Chiron Corporation de California, han aislado un clon de DNA a partir



del genoma de un supuesto virus no-A, no-B utilizando grandes cantidades de plasma infeccioso de chimpancés <sup>30</sup>, y elaborado un test para la detección del virus <sup>105</sup>. Esto ha hecho posible que en 1990 la mayoría de los hospitales cuenten con un método (el descrito por Kuo y col. o modificaciones ulteriores) para la detección de anticuerpos contra este virus, que ha pasado a denominarse virus C de la hepatitis (HCV). En su artículo de 1989 en Science, Kuo afirma que aproximadamente un 80% de pacientes con hepatitis crónica postransfusional no-A, no-B en Italia y Japón presentaban anti-HCV, y un 15% de los que padecen un cuadro agudo. Además, el test era positivo en el 58% de pacientes estadounidenses sin origen parenteral identificable.

En España los primeros estudios realizados, muestran un 85% de anti-HCV en hepatitis postransfusional no-A, no-B <sup>59</sup>.

Quedan por responder muchas preguntas acerca de las hepatitis no-A, no-B. No sabemos en la actualidad cuántos agentes más están implicados. El avance más reciente es la clonación con éxito del virus no-A, no-B de la hepatitis de transmisión entérica por parte de Reyes y col. <sup>167</sup>, denominado provisionalmente virus E de la hepatitis.

### Hepatitis agudas por otros virus

#### -Hepatitis por citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) tiene una gran difusión entre la

población. Sin embargo las manifestaciones en individuos inmunocompetentes son más bien escasas, aunque se trate de un agente importante en el capítulo de las hepatitis postransfusionales. Muchos individuos transfundidos presentan cambios en los títulos de anticuerpos anti-CMV (elevación de IgG o presencia de IgM anti-CMV) y/o excreción asintomática del virus, sin evidencia de enfermedad. Sin embargo, no hay duda de que puede ocasionar un síndrome mononucleósico acompañado frecuentemente de hepatoesplenomegalia y elevación de los niveles de transaminasas <sup>108</sup>.

Pero es en los individuos inmunodeprimidos donde cobra especial importancia la infección por citomegalovirus, donde puede ocasionar un cuadro sistémico y de sintomatología florida. La difusión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y de los trasplantes de órganos, han impulsado el estudio detallado de la infección por CMV en la inmunodepresión.

En los pacientes trasplantados encontramos varias fuentes de infección por CMV: inmunosupresión por drogas con reactivación de virus latente (característica compartida con los demás miembros de la familia Herpesviridae), transfusión sanguínea, y el mismo órgano trasplantado <sup>154</sup>. La sintomatología es variable, abarcando desde individuos asintomáticos hasta infección severa. Se acepta generalmente que la primoinfección es más severa que la reactivación.

Casi todos los pacientes sometidos a trasplante hepático muestran evidencia de CMV postrasplante, aunque no todos

presentan infección clínica. La mayor parte de las veces tales infecciones se dan de uno a cuatro meses después del trasplante <sup>176</sup>, y pueden ser por infección primaria, reactivación o sobreinfección. La manifestación más frecuente es un síndrome mononucleósico con fiebre, anorexia, malestar general, mialgias y artralgias. Puede haber también manifestaciones pulmonares, siendo éstas importantes en cuanto al pronóstico de la enfermedad. La afectación hepática, aunque normalmente bastante leve, tiene gran importancia en el trasplante hepático, pues puede confundirse con un cuadro de rechazo, que si es tratado como tal lleva a un aumento de la inmunosupresión, conducta contraria a la indicada en este caso. Por otro lado, la infección por CMV parece estar directamente relacionada con el desarrollo de rechazo agudo <sup>176</sup>.

La alta incidencia de infección por CMV en trasplante, ha llevado a la selección de sangre y órganos de pacientes seronegativos, con resultados satisfactorios <sup>2, 163</sup>, pero es difícil de llevar a la práctica en nuestro medio por la escasez de donantes seronegativos.

El diagnóstico en la actualidad puede hacerse basándose en la serología, histopatología (inclusiones virales en biopsia), inmunohistoquímica, toxicidad sobre cultivos celulares, y/o biología molecular (pcr, "polymerase chain reaction").

El pronóstico de la infección por CMV ha mejorado mucho tras la introducción de la 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetilguanina) (DHPG) <sup>47</sup>.

### -Hepatitis por virus de Epstein-Barr (EBV)

El agente de la mononucleosis infecciosa produce frecuentemente ligeras elevaciones de las transaminasas, pero la afección hepática es normalmente leve. Sin embargo puede cursar como hepatitis aguda ictérica, pero con fiebre y linfocitosis con linfocitos atípicos. Debe indagarse además la presencia de anticuerpo heterófilo, y la aparición o aumento del título de anti-EBV.

El EBV es común en los individuos trasplantados, siendo más frecuente la reactivación que la infección primaria. A veces es difícil apreciar el papel del EBV en estos pacientes por la coincidencia con el CMV.

El EBV parece estar implicado en la patogenia de linfomas en pacientes trasplantados. La regresión de dichos tumores es posible en los estadios iniciales mediante la reducción de la inmunosupresión.

### -Virus varicela-zóster (VZV)

La infección primaria por VZV en inmunodeprimidos puede ocasionar un cuadro diseminado con neumonía hemorrágica, lesiones cutáneas, encefalitis, coagulación intravascular diseminada, y hepatitis. El tratamiento en la actualidad se basa en el aciclovir.

-Hepatitis por herpes simple. (HSV)

La infección diseminada se da en inmunodeprimidos. Raramente puede darse hepatitis fulminante en adultos previamente normales<sup>40</sup>.

-Otros virus que pueden ocasionar hepatitis son el coxsackie B, adenovirus (se ha descrito hepatitis fulminante por este patógeno), virus del sarampión, y otros virus exóticos como el Lassa, Marburg y Ebola.

-Otros cuadros de hepatopatía aguda

Es importante tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la hepatitis aguda otras afecciones como hepatitis por infecciones no virales (bacterias, micobacterias, rickettsias y hongos), hepatitis por tóxicos, lesiones por hipoxia, hepatopatía alcohólica, hepatopatía colestática (ictericia obstructiva, colestasis infantiles y del embarazo, por tóxicos), etc.

Tratamiento y prevención

No existe tratamiento específico para las hepatitis virales agudas. La mayoría de los pacientes no requieren hospitalización,

el descanso debe ser relativo, se recomienda abstinencia de alcohol, la dieta debe ser rica y variada, y no existe ningún fármaco que mejore o acorte el curso de la enfermedad.

En cuanto a las medidas generales de prevención, debe tenerse especial cuidado con el manejo de excretas (sobre todo en hepatitis A y E), y productos sanguíneos o contaminados por sangre (especialmente en hepatitis B y C).

En la hepatitis A es importante la mejora de la higiene general de la población, con un manejo adecuado de las aguas residuales. No es necesario el aislamiento de los enfermos, pero son muy importantes las medidas de higiene personal, evitando el contacto con utensilios contaminados. La inmunoglobulina humana específica está indicada en personas que tienen un contacto directo con los afectados, o en los que viajan a países hiperendémicos. El uso de la vacuna ya ha sido comentado previamente.

En la hepatitis B es fundamental el detectar los portadores crónicos para descartarlos como donantes de sangre u órganos y la utilización de material desechable o correctamente esterilizado en técnicas invasivas. Lo mismo ocurre con la hepatitis no-A, no-B, para lo cual se descartaba la sangre con transaminasas altas o con anti-HBc, siendo de esperar que en breve se generalice a todos los Bancos de Sangre la utilización de anti-HCV.

La inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulina específica anti-HBs está indicada en exposición accidental y en hijos de

madres HBsAg positivas. La activa se verá más en detalle en el capítulo correspondiente.

### Hepatitis fulminante

Para llegar al concepto de hepatitis fulminante, debemos revisar una serie de términos. Puede definirse como fallo hepático agudo una disfunción hepatocelular severa de desarrollo rápido, a menudo en un hígado previamente sano <sup>97</sup>. El fallo hepático fulminante sería el fallo hepático agudo asociado al desarrollo de encefalopatía hepática dentro de 8 semanas del comienzo de los síntomas atribuibles a la disfunción hepatocelular <sup>220</sup>. Esta definición asume que no hay enfermedad hepática previa. Bernuau <sup>13</sup> define el fallo hepático fulminante como el desarrollo de alteración importante de la función hepatocelular asociada con encefalopatía hepática en ausencia de enfermedad hepática preexistente, con inicio de la encefalopatía dentro de las dos semanas de inicio de la ictericia, y el fallo hepático subfulminante como aquél que comienza entre dos semanas y tres meses tras el inicio de la ictericia.

La causa más frecuente de fallo hepático fulminante son las hepatitis virales agudas. El riesgo de evolución fulminante en la hepatitis A es muy bajo <sup>165</sup>. El HBV es un factor etiológico más importante en las áreas donde hay un gran número de portadores del HBsAg <sup>149</sup>. Por otro lado, al hacerse el diagnóstico de hepatitis no-A, no-B por exclusión, es muy posible que en este

grupo se incluyan cuadros que realmente no están producidos por estos virus, aumentando mucho la frecuencia relativa <sup>70</sup>. La forma epidémica que se ve sobre todo en Asia y Africa, tiene una gran proporción de casos fulminantes, sobre todo en mujeres embarazadas. Otros virus, como por ejemplo el herpes, pueden dar un cuadro de hepatitis fulminante, aunque en estos casos es difícil precisar cuál es el motivo último de muerte, si la hepatopatía o la infección diseminada.

De los fármacos que pueden ocasionar una hepatitis fulminante, nos encontramos con drogas que producen necrosis hepatocelular, como el acetaminofén o paracetamol, el halotano, la isoniazida, la metildopa, inhibidores de la monoamino-oxidasa como la iproniazida y fenelzina, y otras que producen esteatosis microvesicular como las tetraciclinas y el valproato. Otros productos químicos y venenos que pueden ocasionar este cuadro son: la ingesta de *Ammanita phalloides*, el tetracloruro de carbono, el fósforo, la aflatoxina, e incluso el alcohol etílico (pudiendo presentarse la hepatitis aguda alcohólica como un fallo hepático fulminante).

Problemas circulatorios como la isquemia hepática de cualquier causa, el síndrome de Budd-Chiari, y la enfermedad veno-oclusiva pueden también producir un cuadro similar, lo mismo que la infiltración neoplásica masiva por células blásticas como en la histiocitosis maligna, y en leucemias agudas y linfomas <sup>234</sup>. También se han descrito casos por infiltración por carcinoma de mama o pulmonar de células pequeñas.



Puede darse esta situación en cuadros de esteatosis microvesicular (en hígado graso agudo del embarazo y síndrome de Reye), y enfermedades metabólicas como la de Wilson <sup>129</sup> y la galactosemia.

Entre las manifestaciones clínicas del fallo hepático fulminante, uno de los primeros signos es el cambio de personalidad. El paciente puede presentar un comportamiento antisocial o alteraciones del carácter. El estado de conciencia se va deteriorando progresivamente hasta llegar al coma, y en los períodos finales hay rigidez de descerebración con espasticidad, extensión e hiperpronación de brazos, extensión de las piernas y reflejos plantares flexores. En esta evolución, el "flapping" puede pasar inadvertido, pero suele haber habitualmente fetor hepático. Las funciones del tronco cerebral se van deprimiendo progresivamente manifestándose como fallo respiratorio y circulatorio con hipotensión, arritmias y parada respiratoria. La progresión del cuadro se acompaña paralelamente de aumento de la ictericia y disminución del tamaño hepático. Los niveles de transaminasas son inicialmente muy altos, para posteriormente disminuir a medida que empeora la función hepática y el estado general del paciente.

La biopsia hepática en el fallo hepático fulminante puede mostrar dos tipos de lesión. El primero se caracteriza por necrosis hepatocelular masiva que puede ser centrolobulillar o difusa. El otro es de esteatosis microvesicular, con hepatocitos claros con inclusiones grasas, sin desplazamiento nuclear.

Poco se sabe de los mecanismos de lesión hepatocelular y de la respuesta regenerativa hepática. Se ha visto un aumento del factor de crecimiento hepatocitario humano en estos pacientes<sup>223</sup>.

Las complicaciones del fallo hepático fulminante son la encefalopatía hepática, el edema cerebral, coagulopatía, complicaciones cardíacas, circulatorias y pulmonares, insuficiencia renal, infecciones, complicaciones metabólicas y pancreatitis.

Las causas de muerte más importantes son el edema cerebral<sup>66</sup> y el fallo hepático <sup>161</sup>.

Los pacientes con fallo hepático fulminante deben ser tratados en unidades especiales tan pronto como sea posible. Deben someterse a medidas generales de monitorización, medidas contra el edema cerebral como hiperventilación, manitol y monitorización estricta de la presión intracraneal <sup>74</sup>, tratarse la encefalopatía hepática de la misma forma que en la hepatopatía crónica, evitarse la hipoglucemia con infusión de sueros con una concentración suficiente de dextrosa, tener un control continuo del electrocardiograma por la frecuencia de arritmias y otras anomalías cardíacas <sup>231</sup>, y tomar las medidas oportunas para el soporte ventilatorio en caso de depresión profunda del estado de conciencia. La coagulopatía debe manejarse con infusiones de plasma fresco congelado, vitamina K y prevenirse la hemorragia digestiva con antiácidos y anti-H2.

Aunque el tratamiento de soporte ha mejorado mucho en la

última década, no se puede decir lo mismo del tratamiento específico. Los corticoides no se recomiendan en la actualidad. Se ha intentado el uso de muchos métodos de soporte hepático temporal. Quizá el más controvertido en los últimos años ha sido la hemoperfusión por carbono activado. Aunque inicialmente parecía dar buenos resultados <sup>69</sup>, se vió que no tenía un efecto beneficioso significativo <sup>144</sup>. La intoxicación por paracetamol puede ser tratada eficazmente si se infunde tempranamente N-acetilcisteína. La infusión de prostaglandinas parece que puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento del fallo hepático fulminante <sup>193</sup>.

Por último, el tratamiento mediante reemplazo del órgano afectado, trasplante hepático, tiene un importante papel. Se verá en el capítulo correspondiente.

El pronóstico del fallo hepático fulminante es, en general, malo. La mortalidad según las series varía desde un 40 hasta más de un 90%. El pronóstico empeora a medida que aumenta el deterioro del nivel de conciencia o grado de encefalopatía. Es peor en los casos de hepatitis no-A, no-B que en los de B, y peor en éstos que en los de A. La mortalidad es mayor en los individuos menores de 10 años <sup>142</sup> y en los mayores de 40 años. Aumenta también cuando el tiempo transcurrido entre el comienzo de la ictericia y el de la encefalopatía es mayor, con el alargamiento manifiesto del tiempo de protrombina y el aumento importante de la bilirrubina <sup>31</sup>.

## II-HEPATITIS VIRAL CRONICA

La hepatitis crónica se define como una reacción inflamatoria del hígado que dura sin mejoría al menos seis meses<sup>191</sup>. Se clasificó inicialmente <sup>46</sup> en dos tipos: crónica persistente y crónica activa o agresiva. La base de la clasificación era histológica y su justificación fue la diferencia de pronóstico entre las dos, particularmente respecto al desarrollo de cirrosis. Esto se vió que era una simplificación excesiva. En 1971 Popper y Schaffner <sup>156</sup> propusieron una nueva categoría, la hepatitis lobulillar crónica, para describir la lesión hepática en aquellos pacientes con disfunción hepatocelular prolongada en los que los cambios patológicos estaban principalmente localizados en los lobulillos. La hepatitis crónica persistente se caracteriza por expansión del espacio porta por células mononucleares y algo de fibrosis. La placa limitante entre los espacios porta y las columnas de hepatocitos está intacta. No se observa necrosis en sacabocados o "piece-meal necrosis".

La hepatitis crónica lobulillar se denomina a veces hepatitis aguda prolongada o no resuelta. Muchos de los hallazgos histológicos recuerdan a la hepatitis viral aguda, pero la duración es mayor de tres meses. Predominan la inflamación intralobular y la necrosis. No se ven "piece-meal" necrosis ni necrosis en puentes.

La hepatitis crónica activa está marcada por la presencia de infiltrado inflamatorio, fundamentalmente de linfocitos y células plasmáticas, que desbordan los espacios porta. Se extiende hacia el lobulillo hepático, erosionando la placa limitante, con "piece-meal" necrosis. La forma severa presenta septos fibrosos hacia las columnas de hepatocitos con aislamiento de grupos celulares en forma de rosetas. La forma leve muestra erosión de la placa limitante con algo de "piece-meal" necrosis pero sin "bridging" o formación de rosetas.

La clasificación de las hepatitis crónicas es importante en cuanto al pronóstico. Las formas persistente y lobulillar crónica no evolucionan hacia cirrosis. La forma leve de la crónica activa es raro que progrese hacia cirrosis, pero sin embargo la severa lo hace con frecuencia y de hecho puede coexistir con ella.

#### -Hepatitis crónica persistente

La etiología de la hepatitis crónica persistente es muchas veces desconocida. La presentación puede ser como un cuadro de cansancio, una alteración analítica descubierta de forma casual, o una pequeña hepatomegalia objetivada durante un reconocimiento médico. El origen del cuadro puede ser el virus B de la hepatitis, un virus no-A, no-B, o también alcohol, enfermedad inflamatoria crónica intestinal, amibiasis, salmonelosis, esquistosomiasis...

La clínica es habitualmente leve, desde la ausencia total de síntomas hasta la astenia o fatigabilidad fácil, ictericia, falta de apetito, intolerancia a grasas y alcohol, molestias en hipocondrio derecho. La exploración es generalmente normal, aunque puede haber cierta hepatomegalia sensible. La bilirrubina es normal o ligeramente elevada. Las transaminasas están en niveles de hasta cuatro veces los normales, pudiendo fluctuar. El nivel de inmunoglobulinas está normal o ligeramente elevado.

La certeza diagnóstica la da la biopsia hepática. Esta no se debe realizar sin embargo si no transcurren al menos 6 meses de alteraciones bioquímicas continuadas.

La hepatitis crónica persistente no requiere tratamiento, pero sí un estrecho seguimiento. Pueden ser necesarias biopsias repetidas.

#### -Hepatitis crónica activa

La sintomatología puede ser inexistente. Muchas veces existe fatigabilidad e ictericia fluctuante. El cansancio es un síntoma importante y normalmente aumenta hacia la tarde-noche. La malnutrición es habitual y común la amenorrea. Puede haber "spiders" en la mitad superior del cuerpo y hepatoesplenomegalia. Los hallazgos típicos de la cirrosis e hipertensión portal (encefalopatía hepática, ascitis, edema, varices esofágicas sangrantes) aparecen tardíamente. Pero el desarrollo de la cirrosis puede ser "silencioso", por lo que toda alteración

funcional hepática crónica requiere una biopsia hepática.

La bilirrubina puede ser normal, pero habitualmente está elevada en cantidad variable. Los niveles séricos de transaminasas están elevados al menos cinco veces su valor normal. La fosfatasa alcalina y la gamma-glutamyl transpeptidasa están elevadas al menos dos veces su valor normal, y habitualmente también lo están las gamma-globulinas. La albúmina se mantiene hasta más avanzada la enfermedad.

La etiología puede ser viral (HBV, HCV...), que es la que nos ocupa, o también autoinmune, por drogas (metildopa, isoniazida), alcohol, etc. Se calcula que la infección por HBV conlleva un 20% de cronificación, siendo un 15% hepatitis crónicas persistentes y un 5% activas. Sólo 2,5% progresarían a cirrosis. La infección crónica por virus no-A, no-B se da en un 50%. Es importante la diferenciación diagnóstica de la hepatitis autoinmune o "lupoide", que se da sobre todo en mujeres jóvenes, con marcadores negativos de HBV, aumento marcado de gamma-globulinas séricas, buena respuesta a inmunosupresores, frecuente asociación a HLA B8 y DRw3 <sup>119</sup> y a enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica Coombs positiva...), células LE en un 15%, etc. Se ha descrito además un segundo tipo de hepatitis autoinmune asociada con anticuerpos LKM (liver-kidney microsome), más frecuente también en mujeres, sobre todo de 2 a 14 años, asociada con enfermedades autoinmunes, y de curso generalmente severo aunque con buena respuesta a inmunosupresores<sup>81</sup>.

Los criterios para predicción de la severidad de las hepatitis virales crónicas son la edad, inmunocompetencia, infecciones múltiples, drogadicción y cirrosis <sup>190</sup>.

El tratamiento de las hepatitis virales crónicas se basa principalmente en un seguimiento adecuado de los pacientes desde el punto de vista de la sintomatología, bioquímica, e histopatología, y en el ensayo de tratamiento con antivirales y/o inmunomoduladores. En las hepatitis no-A, no-B se observa en general una notable mejoría de los niveles de transaminasas séricas con el tratamiento prolongado con interferón, aunque en gran parte de los pacientes hay una nueva elevación al suspender el tratamiento <sup>84</sup>. Su papel es aún discutido y su utilización debería ser siempre en estudios controlados (Sherlock, 1989, IV International Symposium on Viral Hepatitis, Madrid).

## B.-HEPATITIS B

### -ESTRUCTURA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B es un DNA virus de doble cubierta de 42 nm perteneciente a una nueva clase de virus animales llamados Hepadnavirus <sup>217</sup>. Se han descrito otros Hepadnavirus (figura 1, página 38) en marmotas (virus de la hepatitis de la marmota, WHV -woodchuck hepatitis virus) (Summers, 1978), en la ardilla terrestre de California (virus de la ardilla



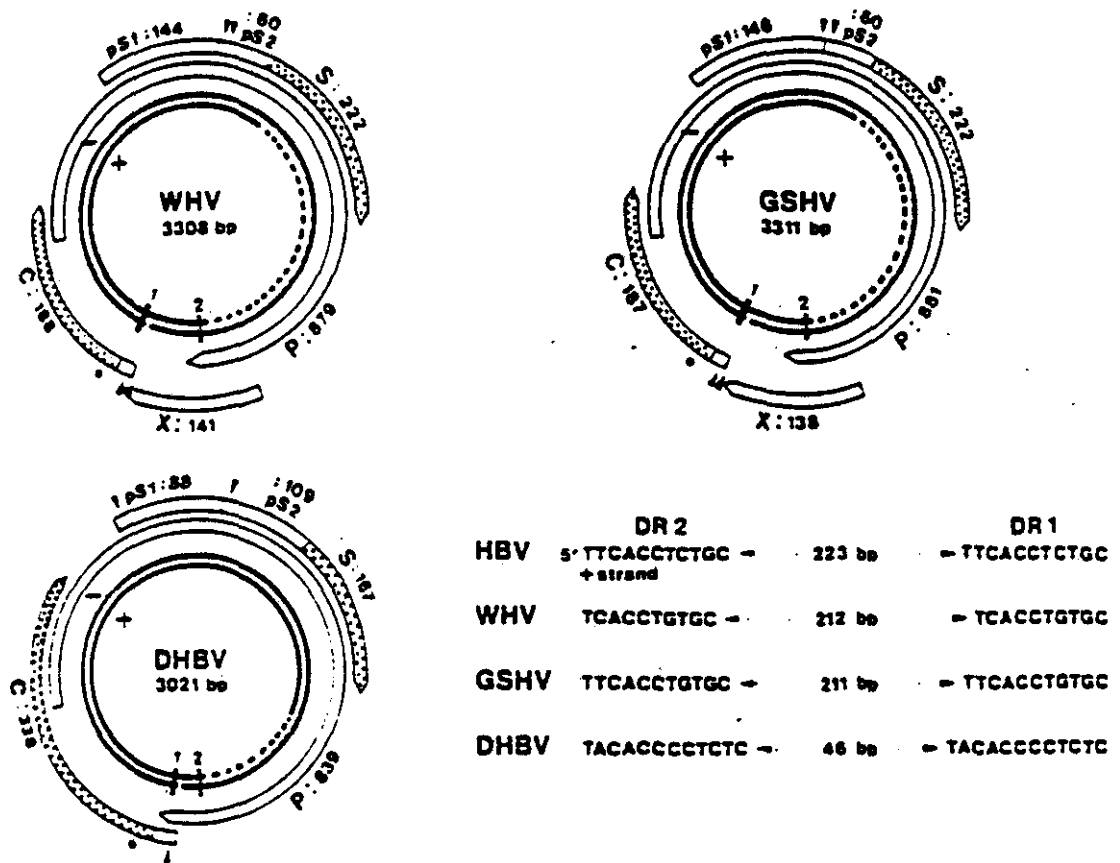


Fig.1: Organización genética de los Hepadnavirus. Las flechas gruesas alrededor de los genomas representan los grandes marcos de lectura abiertos. Los números indican las longitudes de las secuencias codificadas. Las flechas cortas perpendiculares a las gruesas indican los lugares de iniciación de la transcripción de los mRNAs virales mayores. Los asteriscos indican la posición común del extremo 3' de los RNAs virales (tomado de Tiollais, Nature 317, 1985).

terrestre)<sup>125</sup>, y en patos domésticos (virus de la hepatitis del pato, duck HBV)<sup>126</sup>, pero el virus de la hepatitis B es el único Hepadnavirus conocido que infecta al hombre. Los Hepadnavirus se agrupan juntos por la similitud de su morfología, su multiplicidad de antígenos virales, su actividad DNA-polimerasa endógena y la estructura única de su DNA y ciclo de replicación. Los Hepadnavirus son hepatotropos, tienden a ocasionar infecciones persistentes y varios miembros de esta familia de virus, incluyendo el virus de la hepatitis B se han asociado con el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

La estructura del virus de la hepatitis B (HBV) comprende un componente externo de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg, antígeno Australia) y un componente interno de antígeno del core de la hepatitis B (HBcAg). Dentro de la partícula del core hay una única molécula de DNA circular, parcialmente de doble cadena y una DNA-polimerasa endógena.

La infección por el HBV ocasiona no sólo la producción de partículas virales infecciosas (partículas de Dane) sino también de una mayor proporción de partículas virales incompletas formadas totalmente de HBsAg sin HBcAg, DNA-polimerasa o HBV-DNA. Estas partículas esféricas y tubulares de 20 nm son inmunogénicas pero no infecciosas. Normalmente superan a las partículas de HBV intactas en tanto como 10.000.000 a 1. Por ello, la mayoría del HBsAg detectable en suero está en forma de partículas incompletas. Los niveles máximos de HBsAg durante una hepatitis aguda o crónica pueden ser tan altos como 200 a 500

ug/ml lo que representa un rango de  $10^{13}$  a  $10^{14}$  partículas de HBsAg/ml. El número máximo de partículas infecciosas HBV por el contrario raramente es superior a  $10^8$ /ml.

Un tercer antígeno viral asociado con el HBV es el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg). El HBeAg puede detectarse en el suero de pacientes con niveles altos de HBV circulante. El HBeAg es una proteína soluble (aproximadamente 15000 daltons) que no se localiza en la superficie del HBV o partículas de HBsAg. Parece ser un antígeno interno o críptico de las partículas HBCAg<sup>212</sup>. La fragmentación de partículas del core con detergente o enzimas proteolíticos libera reactividad HBeAg. El HBeAg se encuentra sólo en sueros HBsAg positivos y su presencia indica la presencia de partículas HBCAg y por lo tanto niveles altos de HBV circulante.

El DNA de la partícula viral circulante (figura 2, pág. 41) es una molécula de DNA circular parcialmente de doble cadena, con una longitud de 3200 bases de nucleótidos. Una de las cadenas de DNA está mellada (la cadena larga); la otra tiene una gran región incompleta (la cadena corta)<sup>209</sup>. Hay una región de cadena simple que varía en longitud en las distintas partículas virales de un 10 a un 50% de la longitud del genoma. La DNA-polimerasa endógena cierra esta región de simple cadena añadiendo nucleótidos al extremo 3' de la cadena corta.

Toda la información génica del HBV-DNA está contenida en la cadena larga del DNA (la cadena negativa). La secuenciación de nucleótidos del DNA ha demostrado cuatro marcos de lectura

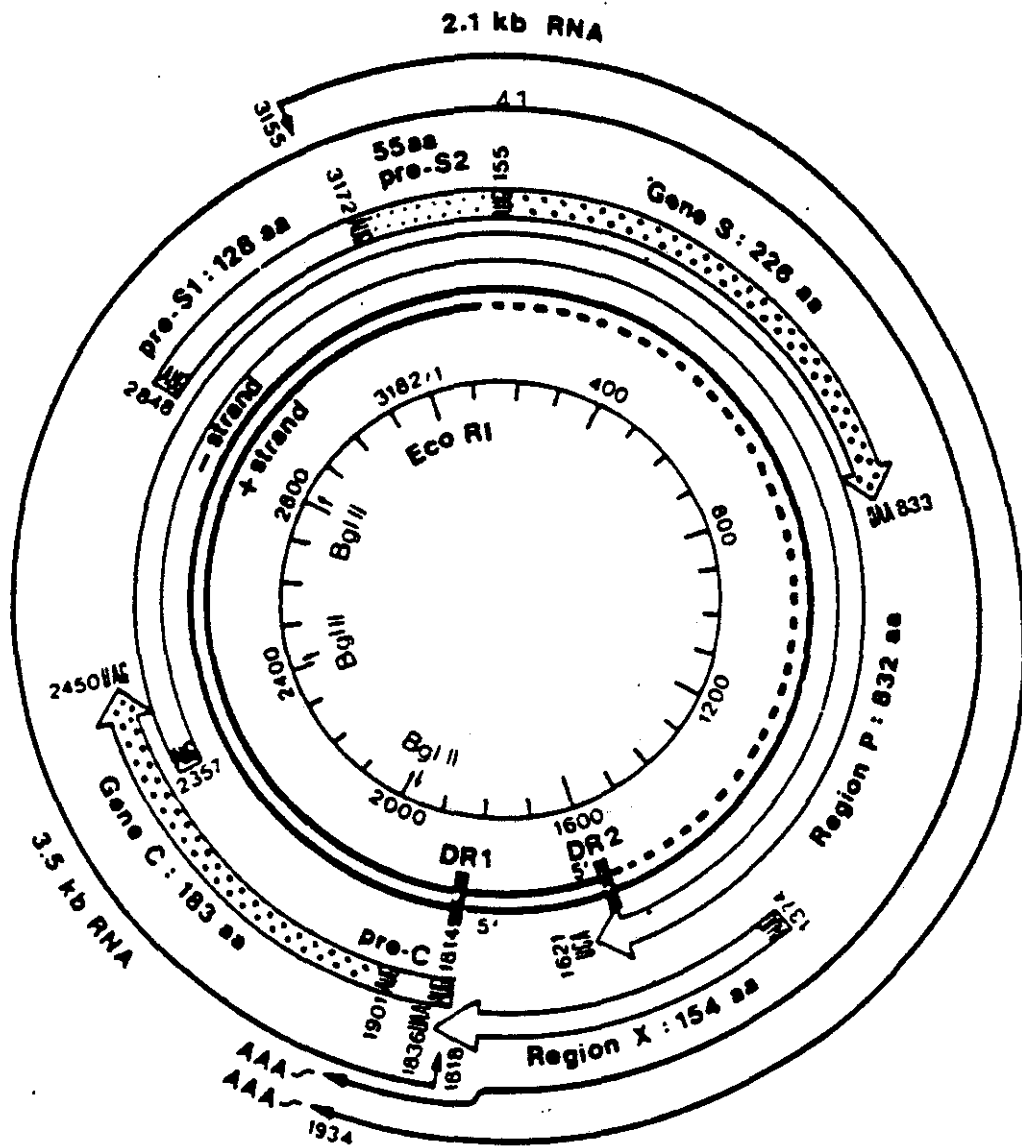


Fig.2: Estructura y organización genética del genoma HBV. Las flechas anchas alrededor del genoma representan los cuatro grandes marcos de lectura abiertos. Se indica el número de aminoácidos codificados por las secuencias de codificación. Las dos flechas alrededor de las gruesas representan los dos mRNAs principales del HBV. El mapa de restricción parcial y la numeración de los nucleótidos indicados en el círculo interior corresponden al genoma ayw (tomado de Tiollais, Nature 317, 1985).

abiertos en el HBV-DNA. Estos cuatro genes potenciales se han etiquetado como "S", "C", "P" y "X" <sup>135</sup>.

El gen S codifica el HBsAg. Este gen puede codificar una proteína de 226 aminoácidos, que existe en forma glicosilada (peso molecular de 27000 daltons) y no glicosilada (peso molecular de 24000 daltons). Es interesante hacer constar que hay otros dos codones de comienzo delante del gen S, cualquiera de los cuales puede iniciar la síntesis de proteínas mayores. Estas dos regiones génicas se llaman pre-S1 y pre-S2, y colectivamente "pre-S". Si la síntesis de HBsAg se codifica desde el codón de comienzo inicial, se producirá un HBsAg de 400 aminoácidos que contiene pre-S1, pre-S2 y S y tiene un peso molecular de 39000 daltons (o 42000 daltons si está glicosilada). Si la síntesis se codifica desde el segundo codón de comienzo, se producirá un HBsAg de 281 aminoácidos que contiene pre-S2 y S y tiene un peso molecular de 33000 daltons (o 36000 daltons si está glicosilado). Las tres formas de HBsAg pueden estar glicosiladas, lo que significa que el análisis de HBsAg en suero puede mostrar seis formas de tamaño distinto del antígeno. Estas seis formas de HBsAg pueden encontrarse en el suero en cantidades variables. Las partículas HBV intactas parecen estar enriquecidas en secuencias pre-S. Además, la respuesta inmune a las formas de 33 y 39 kd puede ser más intensa que a la forma de 24 kd (Milich, 1985). Por otra parte, la variabilidad de aminoácidos en el pre-S1 y pre-S2 es en general el doble que en el gen S. Esto sugiere que la secuencia de aminoácidos de los productos de las regiones

pre-S es menos importante para la construcción del virus que la del gen S. Las variaciones de las regiones pre-S podrían ser una forma de evadirse del sistema inmunológico del huésped <sup>131</sup>.

La región pre-S2 tiene otra característica de posible importancia. Pre-S2 se une a agregados de proteínas humanas, en particular al agregado de seroalbúmina humana (pHSA). Esta región del HBsAg ha sido llamada el receptor pHSA y se han realizado hipótesis de que el HBV se une y entra en el hepatocito por medio del receptor pHSA en el HBsAg. Apoya esta hipótesis el hallazgo de que la actividad de unión pre-S2 pHSA se encuentra sobre todo en partículas HBV intactas y esta actividad es específica para las proteínas humanas o de antropoides superiores <sup>89</sup>. Por tanto, la actividad del receptor pHSA en las partículas de HBV puede ser el motivo de la especificidad de especie y órgano de la infección por HBV.

Otra importante característica de la región pre-S del HBsAg es que es bastante sensible a la inactivación proteolítica y química. Estos tratamientos se usan a menudo para inactivar el HBsAg en preparaciones de vacunas comerciales. Como los procesos de inactivación destruyen la proteína pre-S, podrían también destruir en parte la inmunogenicidad de la preparación HBsAg. Se está investigando la posibilidad de que la ausencia del pre-S en las vacunas ha llevado a inmunogenicidad reducida y empobrecimiento de la eficacia <sup>132</sup>. La región pre-S puede ser importante para su inclusión en la molécula de HBV-DNA clonado en la producción de HBsAg recombinante para vacunas <sup>217</sup>.

El segundo gran marco de lectura abierto en la cadena larga del HBV-DNA es C, que codifica el HBcAg <sup>217</sup>. Este gen puede codificar una proteína de 183 a 214 aminoácidos. El codón de comienzo para el gen C (1814) está cerca de la melladura de la cadena larga (1818). La región de la melladura ha sido propuesta como aquélla donde comienza la integración del HBV-DNA en el DNA del huésped. Esta puede ser la razón por la que el HBV-DNA integrado puede codificar el HBsAg pero no permite la síntesis de HBcAg o partículas HBV intactas. El gen C también incluye el código para el HBeAg.

El tercer marco de lectura abierto para el HBV-DNA es P. Este gen es una secuencia larga que se extiende sobre los otros tres genes. La proteína codificada por el gen P no se conoce, pero basándose en la homología de secuencias con otros genes de otros virus, el gen P se sospecha que codifica una polimerasa viral con una longitud potencial de 832 a 845 aminoácidos (95000 daltons).

El gen final del HBV es X. Es un gen corto que puede codificar una proteína de 145 a 154 aminoácidos. El gen X coincide parcialmente con el gen C, y como el core se interrumpe por la melladura de la cadena larga. La proteína del gen X no ha sido identificada definitivamente y su función es desconocida <sup>135</sup>. Recientemente, Moriarty y col. han detectado en hígado infectado por HBV un polipéptido (P28) que reacciona con anticuerpos contra péptidos sintéticos correspondientes a la región X. Lo que hace probable que todos los marcos de lectura

abiertos del HBV codifiquen estructuras importantes o genes funcionantes es que los genomas de tres de los cuatro Hepadnavirus conocidos tienen estructuras genéticas similares con cuatro marcos de lectura abiertos.

El RNA del HBV se conoce peor que el DNA. Se encuentran dos tamaños de HBV-RNA en las células hepáticas infectadas: uno de longitud mayor que el genoma (3,5 kb) y uno más pequeño (2,1 kb). El mayor probablemente codifica todos los antígenos virales y se usa como intermediario replicativo. El menor probablemente codifica tan solo el HBsAg <sup>217</sup>.

El ciclo replicativo (figura 3, pág. 46) de los Hepadnavirus es único en cuanto que el DNA de estos virus replica a través de RNA <sup>208</sup>. El DNA de la partícula viral intacta se libera en la célula y la región incompleta de la cadena corta y la melladura de la cadena larga se reparan por una reacción DNA-polimerasa. Esta reparación lleva a una molécula circular covalentemente cerrada, completamente de doble cadena. La transcripción de un RNA de 3,5 kb de longitud mayor que el genoma (la cadena positiva), se da a partir de este DNA superenrollado. Las moléculas de HBV-RNA pueden, o bien traducirse para la producción de proteínas virales (HBsAg, HBcAg, y polimerasa), o pueden incorporarse a partículas HBcAg para iniciar la replicación del DNA.

La replicación del HBV-DNA se da por medio de la transcriptasa inversa que sintetiza una molécula de DNA negativa desde el RNA positivo de 3,5 kb dentro de la partícula del



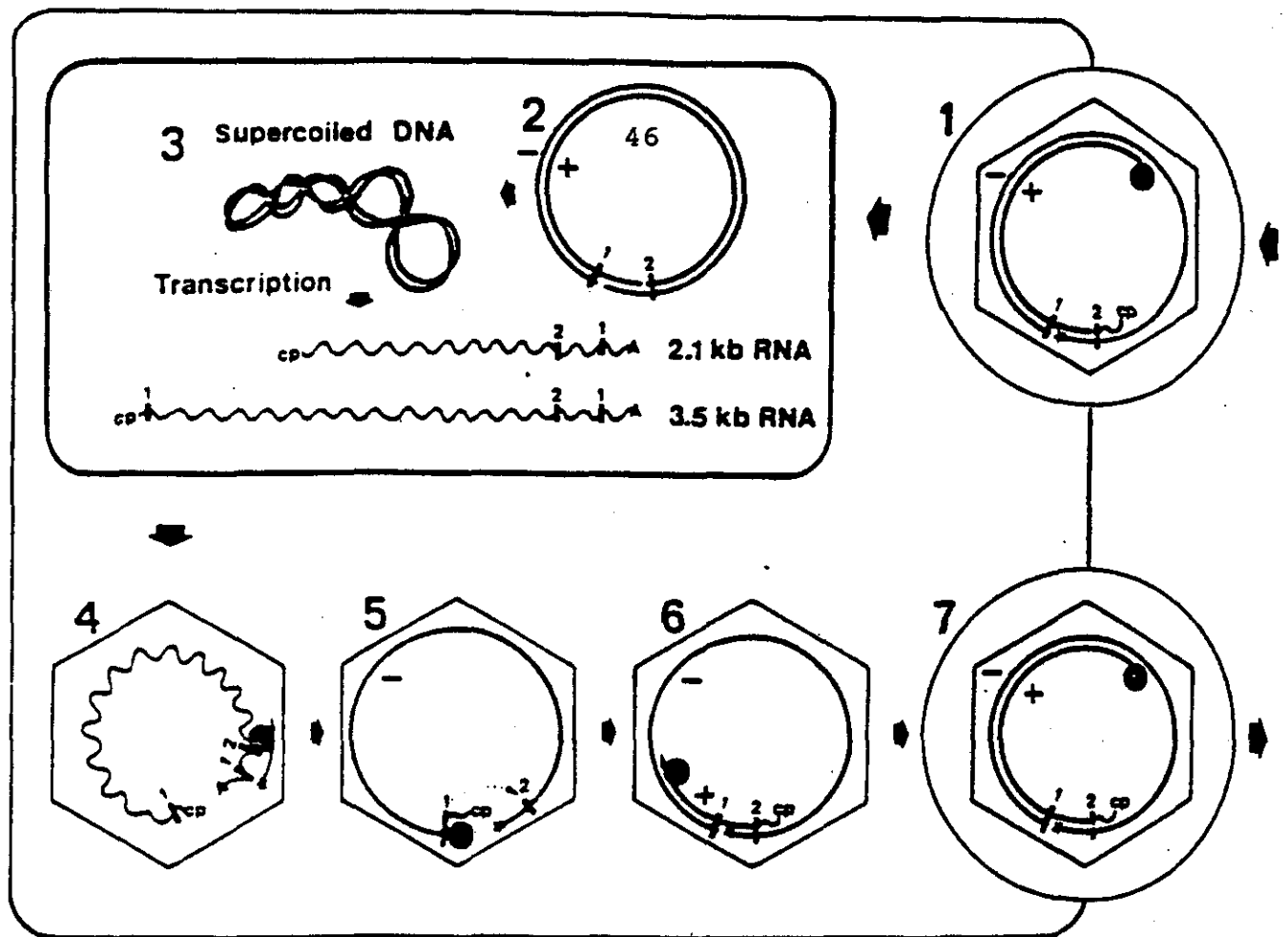


Fig.3: Ciclo de replicación. (1) Entrada en la célula de un virión extracelular conteniendo genoma HBV con "short capped" RNA (cp), DNA polimerasa (o), y la proteína ligada a DNA (\*). DR1 y DR2 se indican como 1 y 2. (2) DNA circular abierto de doble cadena completa. (3) DNA circular superenrollado cerrado covalentemente. (4) Pregenoma envuelto en nucleocápside. (5) Core conteniendo la cadena (-) completa de DNA. (6) Síntesis de cadena (+). (7) Nucleocápside con envuelta dando un virion extracelular

core<sup>208</sup>. La transcripción inversa produce una molécula híbrida RNA(+):DNA(-). Después la cadena DNA positiva se produce desde la cadena DNA negativa y el RNA residual se digiere. La cadena positiva de DNA es sin embargo incompleta y la partícula HBcAg con la molécula de doble cadena parcialmente madura del DNA es recubierta con HBsAg y exportada desde el hepatocito. Así, el HBV-DNA no se sintetiza por el mecanismo semiconservativo de la replicación del DNA, sino que es sintetizada asimétricamente por un intermediario RNA como ocurre en la replicación de los Retrovirus <sup>217, 208</sup>. Es interesante observar las similitudes y diferencias entre los Hepadnavirus y Retrovirus para entender su relación evolutiva y determinar si comparten un mecanismo oncogénico común, ya que la infección por miembros de ambas familias de virus se asocia con enfermedad neoplásica <sup>173</sup>.

#### -VIRUS DELTA DE LA HEPATITIS

El sistema antígeno-anticuerpo delta fue primeramente detectado en núcleos de hepatocito y suero de portadores italianos del antígeno de superficie de la hepatitis B que tenían enfermedad hepática crónica <sup>171</sup>. Resultados discrepantes con distintos antisueros marcados con fluoresceína para la tinción de antígenos del virus de la hepatitis B en biopsias hepáticas indicaron que el antígeno delta era diferente de otras especificidades conocidas del HBV, aunque de alguna manera se

encontraba asociado con esta infección por la presencia de HBsAg en todos los pacientes con la nueva reactividad. En vista del parecido de la tinción del antígeno delta con la fluorescencia nuclear dada por el HBCAg se consideró inicialmente el nuevo determinante como una variante antigénica de la nucleocápside del HBV. Estudios subsiguientes de infectividad y caracterización en los National Institutes of Health de Bethesda y en la Universidad de Georgetown cambiaron la perspectiva inicial y revelaron que el antígeno delta es expresión de una infección por un nuevo agente de hepatitis, el agente delta, con unas propiedades biológicas únicas. Estudios de caracterización han mostrado que se trata de un virus RNA más pequeño que todos los virus RNA de animales conocidos (esférico, de 36 nm). Su genoma es de cadena simple y circular <sup>28</sup>. Siendo tan pequeño, es defectivo y depende de la ayuda externa para iniciar y mantener la replicación. La evidencia experimental indica que tal función se da sólo en la infección por HBV. Estudios epidemiológicos extensos confirman que el sistema antígeno-anticuerpo delta se expresa sólo en sujetos con HBsAg circulante, y ocasionalmente en individuos con antidelata que se han recuperado recientemente de una hepatitis HBsAg-delta. La simbiosis se materializa en la forma de un agente delta identificado en sangre, una partícula híbrida cuyo interior contiene genoma delta y antígeno, y cuyo exterior está recubierto por HBsAg. Por la asociación obligatoria con el HBV, la expresión virológica de este patógeno se da tan sólo si hay antigenemia HBs concomitante, y el pronóstico de la infección delta está

modulado por el tipo y curso de la infección HBV subyacente <sup>169</sup>. Sin embargo, no hay homología secuencial entre el HDV-RNA y el HBV-DNA.

Los individuos inmunes al HBV están también protegidos del virus delta (HDV). Sin embargo el HDV puede infectar individuos susceptibles al HBV simultáneamente expuestos al HDV y HBV, o por infectar personas que son portadores crónicos de HBsAg. El pronóstico clínico es distinto en cada una de estas situaciones. Durante la infección simultánea por HBV y HDV la severidad clínica es generalmente similar a la de la infección HBV sola. La infección HBV tiende a ser de corta duración pues el HDV puede interferir con la replicación del HBV. Por otra parte el HDV no puede sobrevivir al aclaramiento del HBV y la pérdida de su función de ayuda. Ocasionalmente sin embargo la infección simultánea puede llevar a una hepatitis fulminante. Igualmente en drogadictos, donde el inóculo de HDV puede ser grande. En portadores crónicos de HBsAg el HDV puede crecer explosivamente, llevando a afectación hepática severa tras un curso clínico previo quiescente. Esto puede ocasionar una gran parte de los casos de hepatitis B fulminante. Se asocia normalmente con altos títulos de IgM y anti-delta total. En casos no fulminantes hay predisposición a infección delta crónica, y de hecho la infección crónica por delta sólo se da cuando este virus sobreinfecta un portador HBsAg. Interesantemente, la infección delta crónica es más frecuente en portadores de HBsAg que son anti-HBe positivos y en fase de integración de su HBV. En esencia, la superposición

de la infección HDV en un portador HBsAg acelera el curso de la hepatopatía preexistente e inicia una enfermedad crónica en aquellos portadores previamente libres de enfermedad hepatocelular <sup>6</sup>.

-HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS  
B. ASPECTOS CLINICOS, SEROLOGICOS Y DE BIOLOGIA MOLECULAR.

-HEPATITIS AGUDA

La hepatitis aguda por virus B es un cuadro que clínicamente puede ser indistinguible de otra hepatitis vírica, pero que tiende a ser más severa que la ocasionada por el virus A, de comienzo más insidioso y curso más prolongado.

Desde el punto de vista epidemiológico, se caracteriza por un período de incubación mayor (40-180 días), aparición esporádica más que epidémica, y transmisión predominantemente por vía parenteral. La infección se da sobre todo en personas expuestas a sangre o derivados sanguíneos (transfundidos, hemofílicos, dializados...), que manejan agujas o material contaminado (drogadictos, personal médico), con contactos sexuales múltiples (homosexuales, prostitutas) o exposición a saliva u otras excretas potencialmente infecciosas (niños en centros para retrasados mentales). El HBsAg se ha aislado de

casi todos los fluidos de personas infectadas: saliva, lágrimas, líquido seminal, líquido cefalorraquídeo, ascitis, leche, líquido sinovial, jugo gástrico, líquido pleural, orina e incluso raramente en heces. Pero hay que tener en cuenta que la hepatitis no-A, no-B en nuestro medio tiene también la misma ruta de transmisión y que en gran parte de los casos de hepatitis B no se conoce fuente parenteral, por lo que es difícil conocer el origen del contagio.

Por todo ello se hace importantísimo el diagnóstico serológico de la enfermedad. Gracias al uso generalizado de éste sabemos que la hepatitis aguda icterica es el cuadro más manifiesto, pero no el más frecuente. Lo más frecuente tras el contacto con el HBV sería una infección subclínica autolimitada seguida de formación de anticuerpos y aparente inmunidad permanente <sup>203</sup>. Es frecuente el hallazgo de anticuerpos en personas que niegan antecedentes de hepatitis. Estas personas producen niveles altos y mantenidos de anticuerpos anti-HBs, con niveles bajos de anti-HBc.

Sin embargo, aproximadamente un 25% de adultos desarrollan hepatitis aguda con ictericia y síntomas. El primer marcador de la infección aguda por HBV es el HBsAg, que aparece durante el período de incubación. Este período se caracteriza por replicación viral activa, por lo que junto al HBsAg aparecen también HBeAg, HBV-DNA y DNA polimerasa. Existen diferentes subtipos de HBsAg. Tienen importancia desde el punto de vista epidemiológico pero no en la clínica habitual. El antígeno "a"

es común a todas las partículas HBsAg. Hay dos pares de determinantes adicionales en cada partícula, y uno de cada par "d" o "y" y "w" o "r" es un componente del antígeno. Los cuatro subtipos se llaman adw, adr, ayw y ayr. Hay diferencias geográficas en la distribución de antígenos, pero el subtipo no afecta a la patogenicidad <sup>236</sup>.

Cuando las transaminasas séricas aumentan y aparecen los síntomas, los niveles de HBV están en su máximo o comienzan a disminuir. Más de la mitad de los pacientes son negativos para el HBV-DNA y la DNA-polimerasa cuando acuden al médico, pues estos marcadores desaparecen entre una y ocho semanas del inicio de los síntomas en los pacientes con infección aguda autolimitada.

En la hepatitis aguda el HBeAg desaparece cuando el pico de las transaminasas o poco después. El HBsAg sin embargo permanece durante toda la enfermedad, hasta la convalecencia. En algunos pacientes puede incluso permanecer meses más tarde del comienzo de los síntomas. Ello se debe al aclaramiento retardado del antígeno, con una vida media de unos 8 días y niveles altos durante la infección. La ausencia de HBeAg hace pensar que también el HBsAg desaparecerá. De esta forma la hepatitis aguda se puede dividir en una fase temprana replicativa, con HBsAg y HBV detectables en suero, y una fase tardía no replicativa con HBsAg pero sin evidencia de replicación viral.

La respuesta de anticuerpos al HBV es compleja. El anti-HBc

aparece al comienzo de los síntomas o poco antes. Está siempre presente cuando aparece la ictericia. Inicialmente es de los tipos IgM e IgG, pero posteriormente pasa a ser únicamente IgG, pues la IgM desaparece entre 3 y 12 meses tras su aparición. La IgG alcanza títulos altos y persiste probablemente de por vida. Los pacientes con hepatitis aguda presentan habitualmente HBsAg y anti-HBc IgM, pero en aproximadamente un 10% de los casos sólo se detecta el anti-HBc IgM.

El siguiente anticuerpo en aparecer es el anti-HBe. Normalmente cuando desaparece el HBeAg. Raramente alcanza títulos altos y desaparece en pocos meses o años.

El anti-HBs aparece normalmente durante la convalecencia, tras la eliminación del HBsAg. Normalmente hay un período "ventana" entre la desaparición de uno y la aparición del otro. El desarrollo de técnicas de diagnóstico mejores hace que este período sea cada vez menor. Hay una proporción de pacientes que nunca produce anti-HBs, a pesar de perder el HBsAg y curarse. Un 10% de pacientes con hepatitis aguda por HBV presentan un aclaramiento rápido de HBsAg, de tal forma que cuando aparecen los síntomas son HBsAg-. Desarrollan pronto títulos de anti-HBs sin período "ventana" y pueden presentar HBeAg semanas más tarde que el HBsAg. Pueden confundirse al ser HBsAg- con hepatitis no-A, no-B, pero el diagnóstico se establece mediante la anti-HBc IgM, en títulos altos. Es interesante destacar que este patrón serológico se da sobre todo en los dos extremos de gravedad de la hepatitis aguda, casos muy leves o hepatitis fulminantes <sup>86</sup>.



Para el diagnóstico serológico de la hepatitis viral es importante el estudio seriado de muestras séricas, pero muchas veces es necesario interpretar los resultados de una muestra concreta. Se pueden dar varias situaciones que es interesante detallar <sup>57</sup>:

-la positividad aislada del HBsAg se da exclusivamente durante el período de incubación del HBV. Puede darse desde una semana después del contacto hasta varias después.

-HBsAg+, anti-HBs-, anti-HBc+, anti-HBc IgM+. Aparece en la infección aguda y raramente en la crónica.

-HBsAg+, anti-HBs-, anti-HBc+, anti-HBc IgM-. Característico de infección crónica.

-HBsAg+, anti-HBs+, anti-HBc+, anti-HBc IgM-. Se da raramente en infección crónica. El anti-HBs se encuentra a bajo título y es "heterotípico" o dirigido contra un subtipo distinto del causante de la infección.

-HBsAg-, anti-HBs+, anti-HBc+, anti-HBc IgM-. Recuperación de hepatitis.

-HBsAg-, anti-HBs-, anti-HBc+, anti-HBc IgM+. Correspondería al período "ventana" durante la curación.

-HBsAg-, anti-HBs-, anti-HBc+, anti-HBc IgM-. Puede ser mucho tiempo después de la curación o un portador crónico con bajo nivel de HBsAg.

-HBsAg-, anti-HBs+, anti-HBc-, anti-HBc IgM-. En individuos que responden a la vacunación, receptores de inmunoglobulina o tiempo después de la infección. Puede ser también un falso

positivo por reactividad cruzada de anticuerpos.

En pacientes con hepatitis fulminante por HBV pueden aparecer patrones serológicos aparentemente paradójicos. Habitualmente presentan concentraciones menores de HBsAg (pudiendo ser indetectable) y HBeAg detectable con menor frecuencia. El HBV-DNA es raramente detectable <sup>19</sup> y algunos producen anti-HBs o anti-HBe simultáneamente con el HBsAg <sup>70</sup>. Todo ello se interpreta como una respuesta inmunológica desbordada, con lesión hepatocelular <sup>218</sup>.

Se admite que el efecto citopatógeno del virus de la hepatitis B es poco importante, siendo las lesiones de la hepatitis consecuencia de reacciones inmunológicas, fundamentalmente celulares. En la hepatitis aguda la reacción inmunológica posibilita la eliminación de las células infectadas antes de que se produzca la integración viral definitiva, y la producción de una "autoinmunidad" duradera contra los hepatocitos infectados. La limitación de la infección depende fundamentalmente del interferón y de los anticuerpos anti-preS, y la eliminación de las células infectadas de los linfocitos NK ("natural-killer") y citotóxicos <sup>226</sup>.

#### -HEPATITIS CRONICA. ESTADO DE PORTADOR. REACTIVACION DE LA INFECCION. HEPATOCARCINOMA.

Un 5 a un 12% de los individuos que sufren una hepatitis aguda por virus B se convierten en portadores del virus <sup>186</sup>. Esta

evolución depende de ciertos factores predisponentes, entre los cuales deben destacarse la forma de expresión de la enfermedad aguda (las hepatitis ictericas tienden a cronificarse menos), la edad (el 90-95% de los neonatos infectados se convierten en portadores), el sexo (aclaramiento mayor del HBsAg en mujeres) y el estado inmunológico (cronificación en inmunodeprimidos)<sup>186</sup>. La predisposición genética y la raza, tenidas en cuenta previamente, no se consideran en la actualidad factores de importancia.

Habitualmente, el inicio agudo de la hepatopatía crónica por HBV es leve desde el punto de vista sintomático. Normalmente es una hepatitis anictérica y muchas veces asintomática. Es por ello que en numerosas ocasiones el inicio de una hepatitis B crónica pasa desapercibida, haciéndose el diagnóstico meses o años más tarde, por el estudio de síntomas inespecíficos como fatiga o anorexia, o en estudios de rutina por otras enfermedades. De todas formas, al inicio de la infección crónica normalmente se da una hepatitis aguda, con elevación marcada de los niveles de transaminasas séricas. Después de unos meses, descienden, pero no alcanzan niveles normales, manteniéndose entre dos y diez veces los valores normales.

El estado de portador se define por la presencia de HBsAg en suero por un período igual o mayor a seis meses. Es un estado dinámico, con una evolución propia e influenciabile por factores externos. En los momentos iniciales se caracteriza por una fase de replicación viral manifestada por la presencia en suero de

HBeAg, HBV-DNA, DNA-polimerasa e IgM anti-HBc. La respuesta de anticuerpos durante la hepatitis crónica está determinada por la producción de altos títulos de anti-HBc sin anti-HBs. La IgM se considera habitualmente como indicador de infección aguda, aunque puede persistir a títulos bajos. Estudios recientes muestran una IgM anti-HBc inicial de 19S frente a una molécula de 7-8S en individuos con hepatitis crónica <sup>194</sup>.

Los pacientes con HBsAg no producen anti-HBs específica. Pero un 20-40% de portadores crónicos muestran anti-HBs. Esto es debido a la presencia de niveles bajos de anti-HBs heterotípico, dirigido contra subdeterminantes del HBsAg no presentes en el suero.

Una vez que la hepatitis B crónica se establece, no necesariamente es permanente. La actividad de la hepatopatía crónica y la presencia de marcadores serológicos a menudo cambia con el tiempo. En un período de tiempo variable el HBeAg seroconvierte espontáneamente a anti-HBe, con una tasa anual que según los distintos investigadores varía de un 2,7 a un 25%. Así, en al menos un 50% de los pacientes el HBeAg desaparece y aparece el anti-HBe. La pérdida de HBeAg se acompaña normalmente de la desaparición de HBV-DNA y DNA-polimerasa séricas, y se sigue de una marcada mejoría de las transaminasas y de la actividad inflamatoria del tejido. Es interesante resaltar que a menudo hay una breve reactivación justamente antes de la seroconversión.

En esta fase tardía, mayormente no replicativa del estado de portador, las secuencias de HBV-DNA se identifican como formas

cromosomales, integradas en el genoma del huésped. Sin embargo, el HBsAg normalmente persiste en el suero. Probablemente es debido a la síntesis de este antígeno viral desde moléculas de HBV-DNA integradas en el cromosoma del huésped. La persistencia del HBsAg en el suero, sin evidencia de replicación viral y sin hepatitis asociada se considera como estado de portador "sano". De esta forma la seroconversión desde HBeAg a anti-HBe en la hepatitis B crónica normalmente indica un aclaramiento de la replicación viral y una transición desde una fase replicativa a una fase no replicativa y de portador sano. Sin embargo, esto ha sido discutido recientemente por la observación de que los enzimas hepáticos pueden ocasionalmente permanecer elevados a pesar de la aparición de anti-HBe. El estudio más detallado de este fenómeno ha demostrado presencia continuada de HBV-DNA o IgM anti-HBc en el suero y HBcAg nuclear en el hígado. Esto ha llevado a investigadores taiwaneses al postulado de que la infección crónica por HBV transcurre a través de tres fases<sup>32</sup>. Primeramente habría una fase de alta replicación caracterizada por altas concentraciones de HBeAg y HBV-DNA en el suero y ausencia de anomalías histológicas significativas en el hígado. Esto se sigue de una fase de baja replicación en la que el HBeAg o el anti-HBe están presentes, y en la que el HBV-DNA continúa siendo detectable en bajas concentraciones. En esta fase la biopsia hepática muestra características de enfermedad hepática crónica manifiesta. Al final, se termina en una fase no replicativa en la que se detecta el anti-HBe, no se puede

identificar HBV-DNA sérico, y el hígado no muestra más inflamación, aunque el HBV-DNA persiste en forma integrada en el genoma del hepatocito. Esta secuencia histológica, en particular el hallazgo de anomalías hepáticas leves durante la fase replicativa temprana puede ser peculiar para el Lejano Oriente. Aquí, la fase replicativa casi siempre se acompaña de alteraciones morfológicas de hepatitis activa crónica.

El aclaramiento de HBeAg se continúa normalmente de un período "ventana" antes de que se detecte el anti-HBe <sup>112</sup>. En la mayoría de los casos este período no excede de un año y puede ser más corto de un mes. Durante este tiempo puede detectarse a menudo DNA-polimerasa sérica. Justo antes de la seroconversión del HBeAg algunos portadores desarrollan una exacerbación abrupta desde el punto de vista bioquímico e histológico. Este fenómeno puede pasar por un episodio de hepatitis aguda, particularmente si no se conoce con anterioridad el estado de portador. La distinción puede hacerse identificando la IgM anti-HBc, marcador de hepatitis aguda, aunque raramente ésta puede detectarse durante el proceso de exacerbación aguda. A veces este proceso puede ser suficientemente grave como para producir insuficiencia hepática, con encefalopatía y muerte.

El estado final del portador es la desaparición del HBsAg. Es un fenómeno poco común que se da aproximadamente en un uno a dos por ciento por año <sup>186</sup>. Estos individuos generalmente desarrollan anti-HBs y normalizan completamente la bioquímica hepática. Se ha sugerido en los últimos años que la hepatitis B

crónica o el hepatocarcinoma asociado a hepatitis B pueden existir en ausencia de cualquier marcador serológico de HBV, identificándose su presencia tan sólo por la demostración de secuencias de HBV-DNA integrado en el hígado <sup>20</sup>. No hay datos suficientes para avalar que este fenómeno sea una secuencia normal en el estado de portador. El hallazgo de HBV-DNA en el hígado de pacientes con hepatitis crónica en ausencia de marcadores serológicos de HBV, sugiere que algunas hepatitis crónicas aparentemente no-A, no-B, representan en realidad infección críptica por HBV.

#### Reactivación de la infección viral.

Existen numerosas publicaciones en las que se comentan casos de pacientes con reactivación de infección por HBV durante tratamiento con quimioterápicos <sup>83</sup>, tratamiento inmunosupresor postrasplante de órganos (ya en 1977 <sup>138</sup>), con esteroides por distintos motivos y ocasionalmente en individuos sin causa precipitante conocida. En muchos de los casos de los tres primeros apartados la reactivación sería tras el abandono del tratamiento inmunosupresor. Es llamativa la evidencia de que la reactivación puede ser espontánea <sup>45</sup>. Sugiere que la infección por HBV, como la del herpes simple es en realidad una infección que puede llegar a ser latente. La frecuencia de este fenómeno entre los portadores es desconocida, pues el diagnóstico es muy difícil de hacer por la carencia de información sobre el estado

previo respecto al HBV en los afectados. La IgM anti-HBc puede estar presente en estos casos. El diagnóstico puede así depender de la identificación de HBsAg en tinciones histoquímicas de biopsia hepática, un hallazgo asociado sólo con el estado de portador, o en la demostración de patrones de expresión tisulares específicos de HBsAg mediante tinciones de inmunoperoxidasa <sup>206</sup>.

### Sobreinfección viral.

El aumento repentino de niveles de enzimas hepáticos en un paciente portador de HBV puede representar una sobreinfección por virus de la hepatitis A, Delta o no-A, no-B.

En la sobreinfección por virus A de la hepatitis, la sintomatología es similar a la de una hepatitis A, y aparecen IgM e IgG anti-HAV. Sin embargo, hay una disminución del título de HBsAg, y de HBeAg, HBV-DNA y actividad DNA-polimerasa, cambios que se atribuyen a la disminución de la replicación del HBV, el efecto modulador del interferón endógeno <sup>44</sup> y a otros mecanismos de interferencia viral. La infección simultánea parece asociarse con infección más severa, llegando a ser incluso una hepatitis fulminante <sup>153</sup>.

La sobreinfección por virus no-A, no-B es de muy difícil diagnóstico por la ausencia de marcadores serológicos específicos hasta hace muy poco tiempo. Hay un aumento de los niveles de transaminasas con reducción de los títulos HBsAg, HBV-DNA y DNA-polimerasa <sup>222</sup>. Su frecuencia también es desconocida como en el



caso de la sobreinfección por HAV.

La sobreinfección por virus delta actualmente está bien caracterizada. Puede manifestarse como una hepatitis aguda, confundida muchas veces con una hepatitis B aguda por la presencia de HBsAg, o una hepatitis fulminante. Para el diagnóstico es preciso encontrar anticuerpo anti-Delta, preferiblemente IgM, o HDV en el hígado, además de IgM anti-HBc negativo <sup>169</sup>. A diferencia de la sobreinfección por HAV y virus no-A, no-B, la infección por delta a menudo empeora la enfermedad hepática preexistente, llevando a una forma más progresiva de enfermedad hepática. También conlleva una disminución de la concentración de marcador HBV <sup>172</sup>. Aunque todos los portadores de HBsAg están en riesgo de infectarse por HDV, drogadictos y hemofílicos parecen ser dos subpoblaciones con mayor riesgo.

El paciente portador de HBV puede también verse afectado por la superposición de cuadros no virales como son hepatotoxicidad por drogas, isquemia, fallo cardíaco congestivo, obstrucción biliar extrahepática o alcoholismo.

### Hepatocarcinoma

La relación entre el HBV y el hepatocarcinoma es importante, aunque como otros muchos aspectos de este virus, en gran manera desconocida. En gran parte del mundo (sobre todo en el Africa subsahariana y en el Lejano Oriente), el hepatocarcinoma es la mayor causa de mortalidad por neoplasia, afectando

predominantemente a hombres, y entre la tercera y quinta décadas de la vida. Una gran cantidad de datos epidemiológicos y biológicos apoyan el hecho de que la infección persistente por HBV es la causa principal de hepatocarcinoma y que el HBV parece ser un ejemplo de virus oncogénico. Es por ello que el control del hepatocarcinoma vendrá determinado por el desarrollo de programas de inmunización contra el HBV <sup>186</sup>. Se sigue investigando de todas formas la posible relación del hepatocarcinoma con la propia cirrosis <sup>96</sup>, virus no-A, no-B <sup>166, 178, 68, 146, 147, 34, 37, 21</sup> y otros factores como el tabaco, alimentación, alcohol, clase social, etc. <sup>221, 106, 54</sup>.

La relación entre el HBV y el hepatocarcinoma se sospechó por primera vez en 1971, cuando S. Sherlock y sus colaboradores descubrieron HBsAg en el suero de pacientes en todas las fases de hepatopatía crónica, incluyendo hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma.

Una consecuencia importante del reconocimiento del HBV como factor de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma es la posibilidad de detectar al menos parte de los individuos con riesgo de presentarlo, estableciéndose así programas de diagnóstico precoz.

La presencia de marcadores de HBV en pacientes con hepatocarcinoma es mucho mayor que en controles (ya sea de HBsAg <sup>116</sup> o incluso de anti-HBc como señal de infección pasada). Además se ha visto en estudios prospectivos en pacientes con HBsAg que el riesgo relativo de desarrollar hepatocarcinoma es 100 veces

mayor. El hepatocarcinoma es mucho más frecuente en áreas geográficas donde el HBV es hiperendémico.

Se encuentra HBV-DNA integrado en tres de cada cuatro hepatocarcinomas de pacientes con HBsAg en su suero. También se ha identificado DNA en tejido no tumoral adyacente. Es posible que el HBV-DNA integrado interrumpa la función de un oncogen normal, produciéndose una proliferación maligna de hepatocitos<sup>53</sup>.

Para el diagnóstico del hepatocarcinoma en fase precoz se han utilizado fundamentalmente dos métodos: la determinación de alfa-fetoproteína sérica y la ecografía. Es importante su utilización en pacientes con riesgo (portadores), aumentando así las posibilidades de tratamiento eficaz si el diagnóstico es precoz.

En la actualidad, el único tratamiento válido del hepatocarcinoma es el quirúrgico, aunque gran parte de los pacientes llegan demasiado tarde a manos del cirujano<sup>115</sup>. No hay aún evidencia de que la quimioterapia adyuvante aumente la tasa de curación. La quimioterapia convencional administrada por vía intra-arterial o intravenosa puede producir una breve paliación en el paciente con hepatoma irresecable. La inmunoterapia no ha demostrado su utilidad todavía en esta patología. El trasplante hepático puede ser una opción en determinados casos, aunque la tasa de recidiva es alta.

-TRATAMIENTO MEDICO DE LA INFECCION CRONICA POR HBV.  
PROFILAXIS.

El tratamiento de la hepatitis B crónica está encaminado a controlar la infectividad, erradicando el virus, previniendo el desarrollo de un cirrosis y también, por lo tanto, las posibilidades de un carcinoma hepatocelular <sup>189</sup>.

El tratamiento con corticoides ha sido muy discutido. Dos estudios controlados con placebo demuestran que los esteroides administrados durante un período prolongado no son beneficiosos y pueden ser perjudiciales en el curso de la hepatitis B crónica <sup>107, 177</sup>. El reciente interés en pulsos breves de corticoides, con el teórico fundamento de reactivación de la infección y posterior aumento de la respuesta inmune al retirar rápidamente la medicación, se contrarresta con el estudio realizado por Hoofnagle que demuestra no haber cambios de marcadores virales y sí un posible peligro de descompensación hepática.

Antivirales

-Vidarabina o adenín-arabinósido o ARA-A. Inhibe la multiplicación de DNA-virus. Como análogo de purina, inhibe la síntesis del HBV-DNA actuando como falso sustrato. Su uso clínico está limitado por su pobre solubilidad en agua. En un estudio controlado, aunque con pocos pacientes, se produjo seroconversión del HBeAg mantenida o temporal en 40% de los sujetos, con 10 días

de tratamiento <sup>11</sup>. Sin embargo, en el mayor estudio controlado la respuesta aparente no fue mayor que la remisión espontánea en el grupo placebo <sup>65</sup>. Su derivado 5'-monofosfato permite la utilización intramuscular. Los resultados son conflictivos, variando mucho la eficacia según los autores. La toxicidad puede ser importante, sobre todo por neuropatía.

-Aciclovir. Actúa de alguna manera contra la replicación del HBV, aparentemente por inhibición parcial de la HBV-DNA-polimerasa. Parece disminuir la replicación en algunos estudios pero sin aumentar la tasa de seroconversión de HBeAg.

-Otros agentes como Ribavirina, Levamisol, Factor de Transferencia, tampoco han demostrado un efecto beneficioso suficiente como para su uso generalizado.

### Interferón

Los interferones son una familia de glicoproteínas sintetizadas por las células como respuesta a infecciones virales y sustancias biológicas como la endotoxina. La producción de interferones constituye una respuesta precoz, anterior a la respuesta antigénica. Hay tres tipos de interferones. El alfa interferón está producido por leucocitos estimulados, principalmente monocitos y linfocitos transformados. El beta interferón está producido por fibroblastos y el gamma interferón por células T estimuladas. Tienen una doble acción antiviral. Por

un lado se unen a receptores celulares específicos diferentes según el tipo de interferón considerado, e inducen una respuesta antiviral. Por otro, activan un enzima intracelular, la 2'-5'-oligoadenilato sintetasa, que a su vez activa las ribonucleasas. Estas destruyen el RNA mensajero de los viriones presentes en las células infectadas. Los interferones presentan además actividad inmunomoduladora; aumentan la expresión de antígenos de clase I del sistema mayor de histocompatibilidad en la membrana celular de las células infectadas, activan las células implicadas en el reconocimiento de complejos HLA-virus en las membranas celulares, estimulan la respuesta T citotóxica, aumentan la actividad NK (natural killer) y modulan la respuesta T-citotóxica disminuyendo la resistencia de células infectadas y aumentando la de las no infectadas.

Se ha propuesto que un déficit de interferón alfa en la fase aguda de la infección aguda por HBV podría estar en el origen de la infección crónica. En ésta, el interferón sérico no es mensurable, no hay aumento de expresión hepatocitaria de antígenos de clase I, ni de la actividad de enzimas intracelulares influenciados por el interferón. Los linfocitos de pacientes con hepatitis B crónica producen menos interferón que los de sujetos sanos. Este defecto afectaría además a las células presentadoras de antígeno (macrófagos) y a los linfocitos citotóxicos, cronificándose la afección. Todos estos argumentos apoyan la utilización de interferones alfa y beta en la hepatitis crónica por HBV. Por el contrario, la producción de interferón

gamma no parece alterarse por la infección crónica por HBV.

La primera vez que se utilizó el alfa interferón en la hepatitis B fue en 1976, por Greenberg <sup>73</sup>, en cuatro pacientes. Los estudios iniciales estaban limitados por la dificultad de obtención de cantidad suficiente, impureza del producto y ausencia de información acerca de la dosis y duración del tratamiento <sup>150</sup>.

Los avances tecnológicos han posibilitado la realización de numerosos estudios con alfa interferón en humanos, gracias al interferón linfoblastoide obtenido por purificación con anticuerpos monoclonales e interferón recombinante. Se han notificado tasas de negativización del HBeAg de un 20 a un 66%, en estudios variables en cuanto a número de pacientes, dosificación y duración del tratamiento <sup>50</sup>.

Normalmente se requiere un mínimo de tratamiento de tres o cuatro meses <sup>85</sup>. Esencialmente, el tratamiento de seis meses no ofrece resultados significativamente mejores que el de tres <sup>216</sup>. La dosificación en tres veces por semana inhibe la replicación viral y quizá es mejor tolerada que la diaria <sup>114</sup>. Se ha visto que dosis relativamente bajas son tan efectivas como otras mayores <sup>128</sup>, y mejor toleradas.

Los parámetros utilizados como valoración de respuesta han sido la negativización de HBeAg, HBV-DNA-polimerasa y HBV-DNA. La desaparición del HBsAg es desgraciadamente infrecuente, y además no implica la curación de la enfermedad, pues puede producirse desarrollo de hepatocarcinoma o reactivación. Esto

hace que el concepto de "curación" en la hepatitis B crónica pueda sólo aplicarse a pacientes no cirróticos con pérdida de HBsAg y HBeAg, producción de anti-HBe y anti-HBs, y ausencia de HBcAg y HBV-DNA en la biopsia hepática <sup>49</sup>. El interferón inhibiría la replicación del HBV-DNA pero tendría poco efecto directo sobre la síntesis de proteínas virales <sup>77</sup>.

Parece ser que la respuesta es mejor cuanto más precoz es el tratamiento. En los pacientes adecuados (la juventud, los heterosexuales, y en aquellos pacientes compatibles con una prolongada terapia intramuscular) y en aquellos tratados en los primeros momentos de la infección, se puede esperar una respuesta favorable en el 70% de los casos <sup>189</sup>. Se ha visto una marcada disminución de la respuesta en homosexuales con coinfección por HIV, probablemente por efecto inmunosupresor <sup>130</sup>. Aunque trabajos previos sugerían que el tratamiento con interferón no era efectivo en pacientes del Sudeste Asiático, posteriormente se ha rebatido esta opinión <sup>112</sup>.

El interferón beta se ha utilizado menos extensamente. Tiene también actividad contra el HBV, pero su efectividad está aún por determinar. No tiene ventajas aparentes respecto al alfa, excepto que no produce leucopenia.

El interferón gamma es probablemente más inmunomodulador que antiviral. Los estudios preliminares indican que es probablemente menos activo que el alfa sobre la multiplicación del HBV. La asociación de alfa y gamma interferón no parece más eficaz que el alfa interferón solo.



### Tratamiento combinado

-Asociación corticoides-vidarabina. Los corticoides harían posible un aumento de la multiplicación viral y disminución de la respuesta inmunitaria. La posterior retirada de los mismos, con "rebote" inmunitario y asociación del antiviral aumentaría la eficacia del tratamiento <sup>151</sup>. Es peligroso, sobre todo en caso de cirrosis, por la posible necrosis hepatocelular.

-Asociación corticoides-interferón. Basada en el mismo principio. Los resultados preliminares son alentadores. Utilizado inicialmente por Omata <sup>148</sup> y colaboradores, en 79 pacientes, y posteriormente por Perrillo <sup>152</sup>. Se está llevando a cabo un gran estudio multicéntrico comparándose la eficacia de esta terapéutica con solo interferón alfa y controles <sup>1</sup>. De nuevo, recalcar el peligro de lesión hepática importante, sobre todo si se utiliza en pacientes cirróticos.

-Asociación vidarabina-interferón. Parece eficaz en un tercio de los casos, pero en un estudio reciente controlado <sup>65</sup> no parece reportar ningún beneficio añadido y sí neurotoxicidad importante.

### Foscarnet

El Foscarnet (fosfonoformato trisódico hexahidrato) es un agente antiviral con actividad "in vitro" contra todos los

herpesvirus humanos conocidos, el HBV y algunos retrovirus incluyendo el HIV. Su actividad antiviral es por inhibición selectiva de enzimas virales específicos como DNA polimerasas y transcriptasas inversas a concentraciones que no afectan a los enzimas celulares.

La experiencia clínica de la utilización del foscarnet deriva del tratamiento de infecciones severas por CMV en pacientes inmunocomprometidos (receptores de trasplante y enfermos de SIDA). La tasa de respuesta tras tratamiento de inducción es del 80-100% en retinitis por CMV en SIDA.

Los estudios en animales confirman la capacidad del foscarnet de inhibir la replicación del HBV "in vivo". Se han observado reducciones transitorias de DNA polimerasa en chimpances y patos de Pekín tras tratamiento con foscarnet.

De ocho pacientes con hepatitis B fulminante tratados con foscarnet durante una media de siete días <sup>7</sup>, seis sobrevivieron. Estos resultados alentadores determinaron otras experiencias en pacientes con hepatitis B crónica, donde la replicación viral es más estable <sup>8</sup>. En ocho pacientes los niveles de DNA viral disminuyeron durante el tratamiento, pero volvieron a aumentar antes de un mes en todos menos en uno. Estos resultados sugieren una actividad antiviral modesta en portadores crónicos de HBV.

### Vacunación

La primera generación de vacunas contra la hepatitis B

apareció en los comienzos de los 80, comenzando su distribución en junio de 1982 <sup>10</sup>. Por el fracaso del cultivo del HBV in vitro, la primera vacuna se obtuvo a partir del plasma de portadores de HBsAg, tratado para evitar infectividad según distintos procedimientos. La producción de esta vacuna se basó en las observaciones de Krugman y colaboradores, que vieron cómo el suero de pacientes con hepatitis B contenía suficiente antígeno residual de superficie, incluso después de ebullición, para inducir sin peligro la producción de anticuerpos protectores <sup>104</sup>. La eficacia de estas vacunas se demostró en situaciones de alto riesgo, que incluían transmisión sexual, parenteral y perinatal, viéndose que la administración de HBsAg altamente purificado inducía la producción de títulos protectores (más de 10 unidades RIA) de globulina anti-HBs. Se recomendó por ello pre-exposición en personas con riesgo (personal sanitario de alto riesgo, pacientes en hemodiálisis o que reciben sangre o derivados repetidamente, contactos sexuales e intrafamiliares de portadores crónicos, recién nacidos de portadoras o con hepatitis reciente, pacientes y trabajadores de instituciones para retrasados mentales...) y después de la exposición, en combinación con inmunoglobulina antihepatitis B (HBIG), tras pinchazos de aguja con sangre o líquidos corporales infectados. Los pacientes con anti-HBc aislado, especialmente los que presentan bajos títulos, deberían incluirse en los programas de vacunación <sup>113</sup>.

En adultos la dosis recomendada habitualmente es de 20 µg,

repetida uno y seis meses más tarde de la primera, y administrada intramuscular en el deltoides. En inmunodeprimidos se recomienda la dosis de 40  $\mu$ g. Para niños menores de 10 años se emplean dosis de 10  $\mu$ g. No se sabe con claridad cuál es la duración de la protección, pero se piensa que con el tiempo son necesarias dosis de recuerdo <sup>87</sup>.

Durante la producción de la vacuna se inactivan todos los virus conocidos, incluido el HIV. Sin embargo, la aceptación de esta vacuna no ha sido tan grande debido al temor de posibles infecciones y al alto costo. Como solución a este problema ha surgido una vacuna fruto de la tecnología del DNA recombinante. La Food and Drug Administration de E.E.U.U. aprobó en julio de 1986 esta vacuna producida por ingeniería genética. La producción de la misma se consiguió mediante la introducción de un plásmido que contenía el gen de HBsAg en *Saccharomyces cerevisiae*. Esta vacuna, en tres dosis de 10  $\mu$ g consigue niveles de anticuerpos protectores en el 95% de adultos sanos. Su eficacia es similar a la vacuna obtenida de plasma humano.

Las tasas de respuesta a las vacunas en inmunodeprimidos, por ejemplo dializados <sup>203</sup> o trasplantados renales <sup>93</sup> son menores, por lo que es preciso adoptar en ellos otras medidas adicionales de protección.

### 3-TRASPLANTE HEPATICO

#### -RESUMEN HISTORICO

El desarrollo del trasplante hepático ha transformado la Hepatología y ofrece una opción terapéutica efectiva para muchos pacientes con enfermedad hepática intratable <sup>120</sup>. Con la oficialidad del trasplante hepático como modalidad terapéutica (National Institutes of Health Consensus Conference) <sup>139</sup>, éste deja de ser una técnica experimental con aplicación humana ocasional.

Un hito histórico en la evolución de los trabajos experimentales es la publicación por Welch en 1955 de los primeros trasplantes hepáticos totales heterotópicos con éxito en perros <sup>230</sup>. Catorce de los 47 trasplantes realizados fueron un éxito, en cuanto a supervivencia y eliminación de bilis. El trasplante hepático auxiliar heterotópico es teóricamente atractivo, pues deja en su lugar el hígado del receptor, se evita el trauma quirúrgico de la hepatectomía y el fallo del injerto no necesariamente llevaría a la muerte o al retrasplante. Por otra parte, en pacientes con hepatopatía reversible podría extirparse o dejarse atrofiar una vez que el hígado del huésped recuperara su función. Además no sería necesario que el tamaño de donante y receptor fueran parecidos, aumentándose de esta manera la cantidad de posibles donantes. Absolon, en 1965, realiza el primer trasplante hepático heterotópico en humano. Sin embargo, de los 50 humanos con trasplante auxiliar heterotópico

publicados hasta Octubre de 1986, sólo dos <sup>63, 14</sup> sobrevivieron más de un año <sup>214</sup>. En Diciembre de 1988, Terpstra <sup>213</sup> publica en "The New England Journal of Medicine" una serie de seis pacientes con hepatopatía terminal sometidos a trasplante hepático parcial auxiliar, que habían sido desechados para trasplante ortotópico por distintos motivos. Su seguimiento era de 5 a 23 meses, con una media de 14 meses. Pero el trasplante heterotópico no ha conseguido la difusión del ortotópico, estando su papel discutido en la actualidad.

Tras los primeros intentos fallidos de trasplante hepático ortotópico en perros realizados por Cannon en 1956, Moore <sup>134</sup> en 1959 publica los primeros trasplantes ortotópicos en perros con supervivencia. La experiencia acumulada, propia y de otros autores, lleva a Starzl a realizar en Marzo de 1963 el primer trasplante hepático en humano, en Denver (Colorado), siendo éste ortotópico <sup>201</sup>. Es Moore el segundo en realizar trasplante hepático en humano, en Boston. La primera supervivencia prolongada (13 meses) la obtuvo en 1967 <sup>197</sup>. En 1968 comienza a funcionar el grupo de Calne en Cambridge. Desde entonces, la difusión de la técnica ha sido tan espectacular que el Registro Europeo de Trasplante Hepático de 1989 recoge ya 4972 trasplantes en 4436 pacientes, en 67 centros de 13 países europeos. Ello se debe a varias razones, entre las que se deben destacar las mejoras en la extracción y preservación de órganos, en los cuidados del receptor en la fase anhepática y en todo el perioperatorio, en las técnicas quirúrgicas y en el tratamiento

inmunosupresor.

En España, el primer trasplante hepático se realizó el 23 de Febrero de 1984 en el Hospital de Bellvitge de Barcelona. Al final de 1989 se recogen en el Registro Europeo 366 trasplantes en 6 centros.

#### -EL TRASPLANTE HEPATICO COMO INDICACION DE TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS POST-HEPATITIS B

Las indicaciones actuales del trasplante hepático se pueden ver en la siguiente tabla adaptada de Van Thiel y Maddrey<sup>224, 121</sup>:

##### I. Enfermedad hepática crónica avanzada

##### -Enfermedades predominantemente colestáticas

Cirrosis biliar primaria

Cirrosis biliar secundaria

Colangitis esclerosante primaria

Colangitis esclerosante secundaria

Atresia biliar

Síndromes colestáticos familiares

Colestasis crónica y cirrosis biliar inducidas por drogas

##### -Enfermedades predominantemente hepatocelulares

Hepatopatía crónica inducida por virus (B, D, no-

A, no-B)

Hepatopatía crónica inducida por fármacos

Enfermedad hepática alcohólica

Hepatopatía autoinmune

Fibrosis hepática congénita

-Enfermedades predominantemente vasculares

Síndrome de Budd-Chiari

Enfermedad veno-oclusiva

II. Neoplasias hepáticas no reseables de otra manera y limitadas al hígado

Hepatoma

Colangiocarcinoma

Tumores raros no hepatocelulares o derivados de ductos biliares que aparecen en el parénquima hepático

Metástasis hepáticas aisladas

Carcinoide

Tumores de células de islotes pancreáticos

Otros

III. Fallo hepático fulminante

Hepatitis virales (A, B, B+D, NANB, EBV, otras)

Inducidas por drogas

Halotano

Toxicidad por oro



Disulfiram

Paracetamol

Quinidina

Isoniazida

Otros

Hepatopatía metabólica

Enfermedad de Wilson

Síndrome de Reye

Acidurias orgánicas

#### IV. Hepatopatía metabólica crónica

Deficiencia de alfa-1-antitripsina

Enfermedad de Wilson

Hiperlipoproteinemia tipo II homocigota

Síndrome de Crigler-Najjar tipo I

Protoporfiria

Algunas deficiencias del ciclo de la urea

Glucogenosis tipo I y IV

Tirosinemia

Hemofilia A

Otros

El primer caso de cirrosis posthepatitis B fue trasplantado en Denver el 9 de Agosto de 1970 por el grupo de Starzl <sup>41</sup> en el University of Colorado Medical Center.

Se trataba de una mujer de 28 años de edad. En 1964, siendo

adicta a drogas por vía parenteral fue ingresada en un hospital de Los Angeles por una hepatitis aguda. Pareció recuperarse completamente, pero a los cinco años desarrolló ictericia y ascitis, ingresando en la University of Southern California Liver Unit, John Wesley Hospital, Los Angeles. El HBsAg era positivo por contraelectroforesis.

Se le hizo una biopsia hepática en 1969, en la que se observaba una arquitectura lobulillar completamente distorsionada por grandes nódulos regenerativos, focos dispersos de hepatocitolisis rodeados de linfocitos y balonización de muchos hepatocitos. Se interpretó como cirrosis nodular en una fase relativamente quiescente de hepatitis crónica activa.

Durante el siguiente año se deterioró progresivamente su función hepática, necesitando varios ingresos hospitalarios para tratamiento de la ascitis, encefalopatía hepática y hemorragias gastrointestinales. A principios de Agosto de 1970, la paciente fue trasladada al University of Colorado Medical Center para trasplante hepático, con ascitis masiva, derrame pleural bilateral e ictericia. El 9 de dicho mes fue sometida a hepatectomía total y trasplante hepático ortotópico con esplenectomía. El procedimiento fue difícil por la hipertensión portal y las numerosas colaterales venosas, requiriendo 18 unidades de sangre. Se trató con triple terapia inmunosupresora. A pesar de su mal estado general previo al trasplante, la convalecencia temprana fue sin problemas y se le dió de alta a los 32 días tras la operación.

A los 80 días del trasplante reingresó con mal estado general, fiebre, artralgias, anorexia y alteración de las pruebas de función hepatocelular. Por la reaparición del HBsAg por contraelectroforesis e inmunodifusión en gel de agarosa (que había desaparecido en el postoperatorio), se pensó que la enfermedad era una hepatitis viral aguda más que un episodio de rechazo. Durante las semanas siguientes hubo un deterioro progresivo de la función hepática, con ascitis transitoria. La enferma mejoró gradualmente, con normalización de los valores de función hepática.

En Septiembre de 1971, aproximadamente 13 meses después del trasplante, se le hizo una biopsia hepática que se interpretó como un estadio precoz de hepatitis crónica activa modificado por la terapia inmunosupresora.

Poco tiempo después fue ingresada con fiebre y cefalea. Un mes más tarde se aisló *Nocardia asteroides* en un nódulo cutáneo y fue tratada con sulfamidas. Reingresó en varias ocasiones por cefaleas y fiebre, y en Enero de 1972, 17 meses después del trasplante, su función hepática se había deteriorado con recidiva de la ictericia y ascitis. En Marzo de 1972 desarrolló signos neurológicos focales. Se realizó una craneotomía, que mostró múltiples abscesos intracerebrales por *Nocardia*. Su función hepática continuó deteriorándose y murió de fallo hepático y disfunción neurológica el 21 de Abril de 1972, 20 meses después del trasplante. En la necropsia se observaron múltiples abscesos por *Nocardia asteroides* y *Candida albicans* en el cerebro,

corazón, pulmones, hígado y riñones. La arquitectura lobulillar hepática estaba intacta y el hígado no era cirrótico. Microscópicamente no había nódulos regenerativos y sí finas fibras de colágena que se extendían a través de los sinusoides, envolviendo segmentos de cordones hepáticos que formaban estructuras acinares. Las zonas centrolobulillares tenían muchos hepatocitos esponjosos con vesículas de 1 a 3  $\mu$ . Los canalículos biliares estaban dilatados con moldes de bilis. Las células de Kupffer eran numerosas y tenían abundante citoplasma.

Aunque los estudios serológicos iniciales mostraban un HBsAg- en los primeros 43 días postrasplante por técnicas de inmunodifusión en gel de agarosa, contraelectroforesis y fijación de complemento, la aplicación del radioinmunoensayo (RIA) posteriormente, dió positividad para el HBsAg en todas las muestras previas.

El pronóstico de la paciente tras el trasplante era impredecible. Los autores pensaron que quizá un hígado nuevo y genéticamente diferente podría afectarse de forma distinta por el virus de la hepatitis. Además, la respuesta del nuevo hígado, si se infectara, estaría condicionada por una respuesta inmune alterada yatrogénicamente.

La hepatectomía del hígado del huésped determinó una reducción marcada del título de HBsAg, sugiriendo que la mayor fuente de HBsAg circulante era el hígado. Sin embargo no se pudo evitar el desarrollo de una enfermedad hepática crónica y progresiva.

Ya en su artículo de 1979 en Archives of Surgery, Corman<sup>41</sup> apuntaba la posibilidad de tratar de neutralizar el virus residual con anticuerpo anti-HBsAg, y refería un caso con negativización del HBsAg durante los 4 meses y medio del seguimiento postrasplante con este método.

Este caso desgraciado hizo que la infección por virus de la hepatitis B fuera considerada una contraindicación relativa para el trasplante hepático. De tal forma que el grupo de Denver-Pittsburgh-Dallas contaba con 36 pacientes con HBsAg entre sus 1000 primeros trasplantes hepáticos<sup>91</sup>. Mientras tanto, otros grupos como el de Cambridge-Londres y el del Hospital Paul Brousse trasplantaban pacientes con HBsAg<sup>88, 95</sup>. De esta manera, MacDougall y Williams en 1979<sup>118</sup> afirmaban que la presencia de antígeno de la hepatitis B en un receptor potencial no debía considerarse una contraindicación al trasplante, ya que podría tratarse adecuadamente con inmunoglobulina específica, basándose en su propia experiencia con 4 casos.

En 1984 Van Thiel, en Hepatology<sup>225</sup> clasifica como contraindicación absoluta para el trasplante la presencia de HBsAg y HBeAg en suero, pues los "individuos con estas características tienen un riesgo extremadamente alto, si no prohibitivo de reinfección del órgano trasplantado. Además la inmunosupresión requerida postoperatoriamente parece ser un factor que acelera el curso de la infección viral en el hígado trasplantado, presumiblemente por limitar la respuesta inmune protectora del receptor". Al mismo tiempo, la presencia de HBsAg

sin HBeAg se considera una contraindicación relativa, pues los individuos pueden no reinfectarse siempre, pero se consideran de alto riesgo. En el mismo año, Schenker asume que los individuos con HBsAg y HBeAg no deberían trasplantarse, pero que se necesitaban más datos y el trasplante parecía ser beneficioso en individuos seleccionados <sup>184</sup>.

La publicación en 1986 por Demetris <sup>51</sup> de nueve casos de trasplantados con HBsAg de los cuales recidivan ocho, siendo el noveno una hepatitis fulminante, arroja un jarro de agua fría sobre las expectativas de los pacientes con cirrosis por HBV. En el mismo año, la revisión efectuada por Calne de sus primeros 216 trasplantes considera la presencia de antígeno "e" como contraindicación para el trasplante por el riesgo de infección del hígado donante por el virus de la hepatitis B. Comenta que aunque el uso de inmunoglobulina a altos títulos durante la cirugía fue eficaz en eliminar el HBsAg en 4 pacientes de su serie, el estudio posterior de sueros almacenados de estos pacientes reveló que todos ellos tenían anti-HBe.

En una revisión sobre las indicaciones de trasplante hepático en la era de la ciclosporina publicada por el grupo de Pittsburgh en los Surgical Clinics of North America en 1986 <sup>72</sup>, no se concretan subgrupos e indicaciones en la cirrosis por HBV, aunque sí se resalta la significativa recurrencia en estos pacientes. Cinco pacientes con HBsAg y HBeAg se trataron con inmunoglobulina humana anti-HBs y vacuna Hepatavax-B. Los cinco mantuvieron o volvieron a la serología previa al trasplante. Dos

de ellos habían muerto por recidiva de hepatitis. El interés de los autores se veía estimulado por dos casos recientes. Uno de ellos era un residente de Cirugía que contrajo una hepatitis aguda presentándose en fallo hepático y coma grado IV. Tras un trasplante de emergencia, permanecía libre de HBsAg y presentaba anticuerpos anti-HBs. El otro era un hemofílico de 15 años con hepatitis crónica activa adquirida como complicación de transfusión de factor VIII, que tras la cirugía seroconvirtió a antígeno negativo y su hígado estaba produciendo cantidades normales de factor VIII.

Samuel, del Paul-Brousse <sup>181</sup>, en una comunicación remitida a la XXI Reunión de la Asociación Francesa para el Estudio del Hígado, concluye que la buena calidad de vida de los pacientes con HBV trasplantados, con ausencia de signos de hepatopatía severa asociada al virus B, es un argumento para que no se contraindique el trasplante hepático en los pacientes con HBsAg en el suero.

En 1987, Lauchart <sup>109</sup>, del grupo de Pichlmayr de Hannover, publica sus primeros resultados de inmunoprofilaxis de la hepatitis B en receptores de trasplante hepático, siendo ésta activa (vacuna) y pasiva (inmunoglobulina). En trece de los catorce pacientes hubo un descenso temporal del HBsAg. Diez mostraron anti-HBs. De los seis pacientes que sobrevivieron más de seis meses, cinco expresaron HBsAg de nuevo a las seis a nueve semanas del trasplante. A pesar de la reaparición de HBsAg en los tres únicos pacientes supervivientes en el momento de la

publicación (más de 290 días), en ellos sólo aparecía una pequeña alteración enzimática e histológica. Concluían que de la experiencia adquirida no se podía contraindicar de forma general el trasplante en individuos con HBsAg y HBeAg. Ocho meses más tarde publican, de nuevo en Transplantation Proceedings <sup>110</sup>, una serie de diez pacientes con profilaxis más prolongada en los que consiguen mejores resultados, de tal forma que cuatro de ellos eliminan el HBsAg, con aparición de anti-HBs. Dos de los tres pacientes que presentaban HBV-DNA se reinfectan y muestran reaparición de HBV-DNA y HBsAg cuatro a cinco semanas después del trasplante. Concluyen que la presencia de HBsAg incluso con HBeAg no puede considerarse en adelante contraindicación general para el trasplante hepático.

En el mismo año 1987, Hobbs <sup>79</sup>, en una revisión sobre el trasplante hepático publicada en Journal of Hepatology, resalta como contraindicación absoluta la presencia de virus de la hepatitis en replicación, aunque comenta el éxito del trasplante en pacientes con HBsAg sin evidencia de replicación, que no mostraron recurrencia de la enfermedad.

También en 1987, Samuel <sup>179</sup>, revisa los criterios de selección para trasplante hepático seguidos en su grupo en los períodos previos, primero de 1974 a Septiembre de 1984, y segundo de Octubre de 1984 a 1986. En este segundo, trasplantan 9 cirrosis posthepatíticas, de las cuales tres son con HBsAg, que no se considera como contraindicación.

En 1988, en un artículo de Maddrey y Van Thiel en Hepatology



<sup>122</sup>, la positividad de HBsAg y HBeAg aparece ya como contraindicación relativa al trasplante hepático. Señalan que el papel del trasplante hepático, en pacientes con hepatitis B crónica, especialmente aquellos con HBeAg+ es poco claro.

En ese mismo año, Ferla <sup>62</sup>, del grupo de Milán, basándose en su experiencia con 14 casos de pacientes trasplantados con HBsAg (9 de ellos sobreinfectados por HDV), llega a afirmar que el trasplante hepático debe también efectuarse en portadores de HBsAg, aún con signos serológicos de virulencia del HBV o coinfección por HDV, y también en recidiva postrasplante de hepatitis B/D.

Autores como Jenkins y Fairchild <sup>94</sup>, de Boston, siguen considerando la presencia de HBsAg como contraindicación relativa en 1989, en una revisión sobre el papel del trasplante hepático en la enfermedad hepática publicada en Surgical Clinics of North America. Sin embargo, dudan, basándose en la experiencia previa, de si el pronóstico es mejor en presencia de HBeAg o anti-HBe. Su propia experiencia con ocho pacientes antígeno-positivos, con persistencia de marcadores serológicos en todos los casos y seguimiento de entre 6 y 36 meses, sin recurrencia aparente de enfermedad, no les permite sacar conclusiones definitivas.

Muñoz <sup>136</sup>, de la Thomas Jefferson University de Filadelfia, considera también en 1989 la positividad de HBsAg como contraindicación relativa, y comenta que se estaban efectuando estudios adicionales usando interferón o anti-HBs monoclonales utilizados perioperatoriamente en un intento de prevenir la

reinfección por HBV en el hígado trasplantado.

La indicación del trasplante en la hepatitis Delta es aún menos clara. En 1987, aparece en The Lancet una publicación a la cabeza de cuyos autores figura M.Rizzetto <sup>170</sup>, en la que se muestran siete casos de hepatitis Delta trasplantados, tratados además con inmunoglobulina y vacuna anti-HBV. Dos de los pacientes eliminaron el HBsAg y el HDV, y estaban vivos 14 y 15 meses después del trasplante. Los otros cinco se reinfectaron. Tres desarrollaron hepatitis, otro murió y el quinto fue retrasplantado por motivos no relacionados con la hepatitis viral. Sus conclusiones son que el trasplante hepático es factible en enfermedad por HDV, pero conlleva un riesgo de recurrencia viral que no es posible predecir por las características virológicas de la infección por HBV ni prevenir con la profilaxis convencional para HBV; y que, sin embargo, el riesgo de reinfección no debe disuadir de trasplantar pacientes con enfermedad terminal por HDV.

Reynes, del grupo del Paul Brousse, publica en 1989 en Transplantation Proceedings <sup>168</sup>, una serie de 16 pacientes infectados por virus B y Delta, trasplantados y tratados con inmunoglobulina anti-HBs a altas dosis, con resultados mucho mejores que los del estudio previo. Resalta la posible importancia de la profilaxis con anti-HBs, "que no cura la infección por HDV pero permite su control".

-RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPATICO EN PACIENTES CON  
INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

Como se ha visto previamente, el primer caso de trasplante hepático en infección por HBV fue en 1970 <sup>41</sup>. La paciente, que en todo momento después del trasplante mostró HBsAg en suero, tuvo una hepatitis viral aguda sobre el injerto aproximadamente en el 80 día postrasplante. Murió 20 meses tras la intervención de fallo hepático y disfunción neurológica.

Nagington, del Addenbrooke's Hospital de Cambridge, publicaba ya en 1977 en The Lancet <sup>138</sup> una revisión sobre reactivación de hepatitis B tras operaciones de trasplante (en este caso renales) y comentaba que si sus observaciones se confirmaban, la hepatitis B debía considerarse una infección reactivable de importancia en el manejo de los pacientes de trasplante. Ello no implicaría que en los futuros candidatos debiera estudiarse el anti-HBc para excluirllos, pues sólo en parte de ellos se reactivaría la enfermedad, quizá sobre todo aquéllos sin anti-HBs.

En 1975, el grupo del Addenbrooke's-King's College trasplanta un joven de 29 años HBsAg+ con un hepatoma, que después de más de dos años vivía sin evidencia de enfermedad <sup>25</sup>, <sup>95</sup>. Por la experiencia previa de Starzl, con recidiva del HbsAg, usaron grandes dosis de inmunoglobulina específica, dando la primera dosis durante la intervención, al inicio de la fase anhepática, con la idea de neutralizar el HBsAg circulante.

Houssin, del Paul Brousse, publica <sup>88</sup> el trasplante heterotópico efectuado en Marzo de 1977 en un hombre de 49 años con cirrosis terminal HBsAg+ y HBeAg+. Por la gran diferencia de tamaño entre el peso del donante (15 kg.) y el del receptor (82 kg.) se consideró imposible el trasplante ortotópico, colocándose el injerto debajo del lóbulo derecho. Veintiocho meses después del trasplante el paciente estaba vivo, y a pesar de la persistencia del HBsAg, no mostraba evidencia de estar afectado por el virus.

En 1979, MacDougall y Williams <sup>118</sup> escriben en Transplantation Proceedings sobre las indicaciones del trasplante hepático ortotópico e informan sobre cuatro pacientes con HBsAg trasplantados, tres por hepatoma y uno por hepatitis crónica activa, usando grandes dosis de inmunoglobulina específica anti-HBs durante la fase anhepática. Los cuatro se volvieron HBsAg- y permanecieron negativos, estando uno de ellos vivo a los dos años y nueve meses. Dos murieron de recidiva tumoral 9 y 4 meses más tarde y otro al tercer día de sepsis.

Rolles, también del Cambridge-King's College <sup>174</sup>, presenta la experiencia de trasplante hepático en su grupo desde 1968 a 1983, con 138 en 137 pacientes, de los cuales 15 tenían hepatitis crónica activa, siendo tres de ellos HBsAg+. Consiguieron eliminar el antígeno en todos los casos, pero reanalizando los sueros con una técnica más sensible de radioinmunoensayo comprobaron que todos ellos poseían anti-HBe previamente al trasplante. Su opinión era que el HBeAg con replicación viral

activa era una contraindicación absoluta para el trasplante. El paciente con supervivencia más larga de su serie (7 años) era un mecánico trasplantado por un hepatoma familiar con HBsAg, cuando entre 1968 y 1974 sólo 3 de 40 pacientes llegaron al año de vida postrasplante.

Mientras tanto, la supervivencia general del trasplante estaba aumentando. Scharschmidt <sup>183</sup>, en 1984, revisa 540 pacientes de 4 centros (Pittsburgh, Groningen, Hannover, Cambridge) y comprueba que la supervivencia es mayor a partir de 1980, sobre todo para los pacientes no tumorales. Había 13 cirrosis postnecróticas previas a 1980 y 35 posteriores, con supervivencias a 3 años de 23,1% y 39,5% respectivamente.

Starzl <sup>198</sup>, en el mismo año, con 296 pacientes, insiste en la difusión de la técnica ("Liver transplantation has been developed to the point of a service operation, the exploitation of which depends upon the establishment of multiple regional centers") y la mejora de los resultados gracias a los avances en la inmunosupresión y la bomba de "bypass" sin heparina. Cita un caso de muerte después del año de trasplante por recidiva de hepatitis B.

En 1985, Demetris <sup>52</sup> publica en el American Journal of Pathology una revisión de 118 biopsias hepáticas obtenidas de 62 pacientes trasplantados y tratados con ciclosporina/prednisona, entre los cuales hay 2 casos de recidiva de hepatitis viral sobre el injerto, que en uno de los casos conduce a cirrosis. Ambos eran HBsAg y HBeAg positivos cuando se

trasplantaron, y recidivaron a los 4 y 10 meses.

En Octubre del mismo año, aparece en Transplantation Proceedings un breve artículo de Marinucci <sup>124</sup>, de "La Sapienza" de Roma, titulado "Is Delta Infection an Aggravating Factor in Liver Allograft Recipients?". Presenta tres casos de trasplante con HBsAg y HDV. En los 3 se administró inmunoglobulina, a razón de 5 dosis de globulina hiperinmune específica (Biagini, Italia). El primer paciente murió a los dos meses, de insuficiencia cardíaca aguda, sin signos de rechazo ni hepatitis, pero en la inmunofluorescencia se detectó HDV en 5-6% de los núcleos hepatocitarios, correlacionándose con el HDV-RNA sérico. El segundo falleció a los 42 días con función hepática normal e infección pulmonar bilateral por citomegalovirus. No hubo rastro de infección por HDV o HBV en el examen postmortem, siendo además el HBV-DNA y HDV-RNA negativos en suero. El último caso fue el de un paciente que reingresó a las ocho semanas del trasplante por ictericia súbita con marcada elevación de transaminasas, y murió a las dos semanas por hepatitis fulminante, confirmada por histología tras la muerte. Había HDV en casi todos los núcleos de hepatocitos por inmunofluorescencia, con HBcAg. El estudio de HBV-DNA y HDV-RNA en suero mostró niveles altos en las dos semanas previas al fallecimiento.

Iwatsuki <sup>90</sup>, en Seminars of Liver Disease escribe sobre el trasplante en el fallo hepático fulminante, comentando que hasta Mayo de 1982 sólo habían realizado un intento, en un joven con hepatitis fulminante por virus B (el primer trasplante hepático

en fallo hepático fulminante se hizo en 1968 en un joven de 17 años <sup>232</sup>, que murió al sexto día por rechazo agudo tras retirada de la inmunosupresión por miedo de reactivación de la hepatitis). En los tres años siguientes, realizan ocho trasplantes por este motivo, con recuperación completa en cuatro de los casos. Solamente uno de los ocho casos era por virus B, y vivía nueve meses más tarde con función hepática normal. Recibió 100 ml. de inmunoglobulina anti-virus B durante la fase anhepática y un mes después, y presentaba anti-HBs, anti-HBe y anti-HBc. Su conclusión era que la hepatitis viral fulminante no parecía ser una contraindicación absoluta para el trasplante hepático, y que en uno de los receptores se produjeron anticuerpos postoperatoriamente con desaparición de HBsAg.

En 1986, Portmann <sup>158</sup> revisa la recurrencia de enfermedades tras trasplante hepático en Transplantation Proceedings, y describe la experiencia, entre otras, del grupo de Cambridge-King's College en pacientes con HBsAg; diez pacientes, de los cuales nueve tenían hepatocarcinoma y/o cirrosis y uno con síndrome de Budd-Chiari con HBsAg. Cinco de ellos murieron poco después del trasplante (tres con hepatoma y un cirrótico), y otro paciente con un hepatocarcinoma que presentaba anti-HBe antes de la intervención vivía 10,3 años después sin evidencia de marcadores virales. Dos pacientes con hepatoma y HBeAg mostraron disminución de los títulos de HBsAg inmediatamente después del trasplante, pero 3 y 5 meses después del mismo habían aumentado a niveles mayores a los del pretrasplante. Uno de ellos, mostraba

a los ocho meses en la biopsia, pérdida celular y necrosis perivenular confluyente con frecuentes hepatocitos conteniendo HBsAg rodeando estas zonas lesionadas, así como signos de rechazo crónico. No se detectó HBcAg en la muestra, tomada poco antes de morir por recidiva tumoral. En el otro, la histopatología 2 y 3 meses después del trasplante era de hepatitis lobulillar leve pero evolutiva, y todos los marcadores virales eran negativos. La segunda muestra era del tiempo en que murió. Había otro paciente cirrótico, con anti-Delta cuando se trasplantó, HBsAg-negativo dos meses después. El paciente con Budd-Chiari era HBsAg y HBeAg+ antes del trasplante, volviendo estos antígenos a sus niveles originales poco después. La biopsia a los tres meses mostraba inflamación lobulillar mínima, y el paciente se encontraba bien y con enzimas hepáticos normales 12 meses después del trasplante. Comentaba que si los datos confirmaban una tasa de recidiva alta, particularmente en los HBeAg+, el número de supervivientes con biopsia fiable era demasiado pequeño para apreciar las consecuencias de la reinfección por HBV en la supervivencia a largo plazo del injerto hepático. Su experiencia en trasplante por hepatitis viral subaguda o fulminante (seis enfermos) no incluía ninguno por HBV. En Noviembre de 1986 <sup>145</sup>, llevaban 8 trasplantes por fallo hepático agudo, 6 por una variante llamada de instauración tardía (encefalopatía tras 8-26 semanas del inicio de los síntomas) y 2 por fallo hepático severo sin encefalopatía. Insistían en la indicación precoz de trasplante, excepto en los casos por paracetamol y virus A y B,



para los cuales obtenían en la unidad de fallo hepático del King's College Hospital una supervivencia entre 39 y 67% con cuidados intensivos.

Calne <sup>24</sup>, del mismo grupo, era más pesimista en aquel momento respecto a los pacientes con infección por HBV, diciendo que los pacientes con HBeAg (considerado como replicación activa) no deberían ser trasplantados por el riesgo de reinfección. Revisa los 216 casos desde Mayo de 1968 a Agosto de 1985, y encuentra que con el uso de inmunoglobulina a altos títulos consiguen la negativización de HBsAg en 4 de sus pacientes, pero el análisis posterior de sueros almacenados demostró que eran anti-HBe+ previamente al trasplante.

Una nueva publicación de Demetris en el American Journal of Pathology <sup>51</sup> llama la atención sobre la frecuencia de recidiva de la hepatitis B sobre los hígados trasplantados. Presenta 9 casos, 8 con cirrosis (uno con hepatoma) y 1 con necrosis hepática fulminante por HBV. Todos los pacientes con infección crónica por HBV previa al trasplante, que vivían más de dos meses después de éste, desarrollaron infección recidivante del injerto a pesar de terapia perioperatoria con inmunoglobulina. El paciente con la hepatitis fulminante se encontraba bien y con anti-HBs 15 meses después del trasplante. La hepatitis viral por HBV no era distinta de la que se da en no trasplantados, pero no hubo ningún caso de desaparición de antígenos virales tras la recidiva de la enfermedad, a pesar de la aparentemente autolimitada disfunción en algunos casos.

Samuel <sup>181</sup>, en un "abstract" publicado en 1987, aporta 10 casos de portadores de HBsAg trasplantados de 1978 a 1986, 5 por cirrosis post-hepatítica, 3 por hepatoma, 1 por cirrosis biliar primaria y 1 por cirrosis biliar secundaria. Tres de ellos presentaban HBeAg y HBV-DNA en el suero preoperatorio. Nueve de los 10 recibieron inmunoglobulina específica anti-HBs en la fase anhepática. Tres pacientes negativizaron el HBsAg sérico inmediatamente después del trasplante, pero uno de ellos volvió a presentarlo 8 meses más tarde. En los cuatro pacientes en los que se pudo estudiar el HBV-DNA postrasplante era positivo, siendo negativo en dos de ellos antes del trasplante. Por lo tanto, se erradicó el HBsAg en 20% de los casos, había persistencia o reinicio de multiplicación viral en los cuatro pacientes estudiados, y el 30% habían presentado signos de hepatitis por HBV aunque sin carácter de gravedad. Sólo uno sobrevivió menos de tres de meses, y otro falleció de hepatoma 8 años después de un trasplante heterotópico.

Bismuth escribe en Annals of Internal Medicine en 1987 un artículo <sup>15</sup> titulado "Emergency Liver Transplantation for Fulminant Hepatitis". Revisa 17 casos de pacientes, de variada etiología, con 5 muertes (2 descerebraciones, durante o inmediatamente tras la cirugía, 2 fallos tempranos por mala calidad del injerto, y 1 presumiblemente por HIV) y 12 pacientes vivos a 2 a 15 meses después del trasplante. De ellos, cinco presentaban HBsAg (uno con anti-Delta), muriendo uno descerebrado durante el trasplante y otro por disfunción temprana del injerto.

Llama la atención el artículo de Busuttil en *Annals of Surgery* <sup>22</sup> en 1987 por sus buenos resultados. Revisa los 100 primeros trasplantes hepáticos de la UCLA, encontrando que no hay diferencias significativas en la supervivencia entre adultos con hepatitis crónica activa, colangitis esclerosante o cirrosis biliar primaria, a diferencia de la experiencia de Starzl y col.<sup>199</sup> en la que la HCA fue peor. Considera que ello puede ser debido en parte al mayor seguimiento de los pacientes de Pittsburgh. En la serie de UCLA, 50% de los trasplantados volvieron a presentar HBsAg, a pesar de la administración de inmunoglobulina, pero ninguno tenía evidencia histológica de recidiva de la hepatitis crónica activa con un seguimiento de hasta 2 años.

Carithers <sup>26</sup>, de la Universidad de Virginia, publica en 1987 seis casos de trasplante hepático en pacientes con HBV. Todos ellos mostraban hepatitis crónica activa y estaban en clase C de Child. Cuatro eran HBeAg+, y todos se trataron con 100 ml. de HBIG. El único paciente que permaneció sin HBsAg en suero, murió tres meses después del trasplante por una infección bacteriana. Otro falleció de rechazo agudo tras trece meses, sin evidencia de hepatofibrosis en la autopsia. Cuatro seguían viviendo de 3 a 18 meses después de la operación. Sólo uno de ellos tuvo un cuadro clínico sugerente de hepatitis aguda. Las biopsias seriadas mostraron hepatitis crónica persistente en tres casos, rechazo crónico en otro, y hepatitis crónica activa con puentes fibrosos en otro paciente. Sus conclusiones eran que la

inmunoglobulina no era eficaz para prevenir la recidiva, y que aunque el curso clínico e histológico con un seguimiento corto eran esperanzadores, podía haber hepatopatía progresiva.

En el mismo año, Lauchart <sup>109, 110</sup> publica dos artículos en Transplantation Proceedings sobre inmunoprofilaxis de la hepatitis B en el trasplante hepático. En el primero de ellos, presenta 14 pacientes con HBsAg y HBeAg tratados con inmunización activa (HB-Vax, 40ng) y pasiva (Hepatect, dosis según niveles de HBsAg preoperatorio), en la fase anhepática. En el postoperatorio se administraba Hepatect si los anti-HBs eran menores de 10 IU/l, y la inmunización activa se daba a 2 y 6 semanas. Hubo disminución temporal de HBsAg en 13 de 14 pacientes. Diez mostraron anti-HBs. De los seis pacientes que sobrevivieron más de tres meses, 5 expresaron HBsAg de nuevo a las seis a nueve semanas. Los otros ocho murieron por sepsis, entre 6 y 49 días después del trasplante, aunque en ellos no apareció el HBsAg. Un paciente murió de fallo hepático en el día 1756 por abandono de la inmunosupresión. Otros dos fallecieron por recidiva tumoral. Tres pacientes estaban vivos después de más de 290 días, presentaban HBsAg, y ligeras alteraciones enzimáticas y de biopsia relacionadas con hepatitis, aunque estas podían deberse también a reactivación de infecciones por CMV, EBV y HSV. En el segundo artículo, los autores reconocen que la inmunoprofilaxis de corta duración fue inefectiva en la prevención de la reinfección del injerto, y describen su experiencia preliminar con altas dosis de inmunoglobulina hasta seis meses del

postoperatorio. Trataron 10 pacientes con 10000 UI de inmunoglobulina durante la fase anhepática y cada día durante los seis primeros días postrasplante. Se dieron dosis adicionales siempre que los niveles de anti-HBs fueran menores de 100 IU/l durante los primeros 6 meses. La vacunación activa consistió en 40 µg de HB-Vax (Merck, Sharp & Dohme, West Point, PA) en el día del trasplante, y 2, 6 y 10 semanas más tarde. Cuatro de los pacientes habían terminado el tratamiento dos a seis meses antes de la publicación, estaban libres de HBsAg y presentaban anti-HBs. Las dosis totales de HBIG administradas fueron de 55000 a 95000 UI. Dos de tres pacientes con HBV-DNA mostraron reinfección por HBV con reaparición de HBsAg y HBV-DNA 4-5 semanas después del trasplante. Uno de ellos tuvo que ser retrasplantado por fallo hepático agudo debido a un rechazo crónico con un injerto ABO incompatible que nunca funcionó; murió de fallo multisistémico y sepsis tras recibir un tercer injerto que funcionaba bien. El tercer paciente con HBV-DNA previo, murió 9 semanas postrasplante sin evidencia serológica de replicación viral. Los restantes tres pacientes seguían con la inmunoprofilaxis y en ellos se había negativizado el HBsAg.

En Agosto de 1987 aparece en The Lancet una publicación de Rizzetto <sup>170</sup> sobre trasplante hepático en nueve pacientes con hepatitis Delta efectuados en dos centros de Italia (La Sapienza de Roma y el Ospedale Maggiore de Milán). Dos de ellos murieron 2 y 11 semanas después del trasplante, sin evidencia de recidiva de HBV o HDV en suero e injerto. Debido al poco tiempo de

seguimiento, no se consideran más en el artículo. Los restantes siete pacientes, presentaban HDV-RNA, IgM anti-D e IgG anti-D, sin HBV-DNA ni HBcAg en biopsia. Excepto uno de ellos, todos mostraban HDAg en la biopsia preoperatoria.

Se utilizó inmunoprofilaxis con vacuna e inmunoglobulina. Sería largo describir uno a uno los pacientes de la serie, pero en resumen se podría decir que la infección por HDV recidivó en cinco casos, desarrollándose hepatitis en tres casos, muriendo otro y retrasplantándose el quinto por motivos ajenos a la hepatitis (se demostró reinfección por HDAg en el injerto). Los otros dos pacientes eliminaron el HBsAg y el HDV, y se encontraban vivos y sanos 14 y 15 meses después del trasplante.

Colledan <sup>35</sup>, del Ospedale Maggiore-Policlinico de Milán, escribe en 1987 un artículo titulado "Liver Transplantation in Patients with B Viral Hepatitis and Delta Infection", que es publicado en Octubre. De Junio de 1983 a Mayo de 1987 se efectuaron 24 trasplantes hepáticos ortotópicos en 20 pacientes en la Unidad de Trasplante Hepático del Ospedale Maggiore di Milano. Doce de los pacientes eran HBsAg+, y ocho de ellos presentaban HDV-RNA o anti-HD. Además un paciente tenía anti-HIV. Se utilizó inmunoprofilaxis activa y pasiva, mediante una primera dosis de vacuna e inmunoglobulina intramuscular en la fase anhepática, y vacuna postoperatoria según la pauta habitual. La dosis de inmunoglobulina se repitió cuando el título de anti-HBs era bajo o había desaparecido. La cirrosis fue la indicación de trasplante en 10 de los casos, colangiocarcinoma en otro y

hepatoma en otro más.

Se consideraron aparte los resultados de los pacientes que vivían menos de tres meses después del trasplante; dos de ellos murieron enseguida, otros dos mostraron persistencia del HBsAg (uno de ellos también de HBeAg, y murió a los 78 días de Aspergillosis; el otro fue retrasplantado y murió a los 15 días de hemorragia cerebral), otro fue retrasplantado por rechazo crónico a los 75 días, sin HBsAg (pero tenía HDAG en 5% de los hepatocitos del hígado resecado), y murió también de Aspergillosis, y otro más eliminó el HBsAg y produjo anti-HBs a los 55 días de la operación, viviendo en el momento de la publicación. En ninguno de los casos anteriores la causa de retrasplante o muerte fue la hepatitis.

Entre los pacientes que vivieron más de tres meses después del trasplante, uno murió a los 33 meses con recidiva de colangiocarcinoma por una sepsis por catéter central. No presentaba HBsAg y había desarrollado anti-HBs desde cinco días después del trasplante. Todos los demás vivían en aquel momento. Tres de ellos, con infección concomitante por HDV, eliminaron el HBsAg y tenían excelente calidad de vida y función del injerto. Uno de ellos tenía además anti-HBs. El paciente con anti-HIV fue retrasplantado a los 3 días por fallo del injerto, mostrando HDAG y HBcAg en algunos hepatocitos del primer injerto, pero eliminó el HBsAg y el HBeAg después, con HDAG- en biopsia del segundo injerto. Aunque vivo, mostraba signos clínicos y biológicos de SIDA. Por último, otro paciente mostró signos de fallo hepático

agudo 15 semanas después del trasplante, con evidencia serológica de infección por HBV y HDV. Se confirmó mediante biopsia hepática. Superó el episodio agudo y gozaba de buena calidad de vida a pesar de algunas elevaciones enzimáticas y persistencia del HBsAg.

Se comprueba que seis de los doce pacientes eliminaron el HBsAg sérico en el postoperatorio, uno de ellos con HBeAg preoperatorio. Los autores consideran que la presencia de HBeAg quizá no debería ser contraindicación para el trasplante.

De los ocho pacientes con hepatitis Delta, cuatro se reinfectaron.

La primera semana de Enero de 1988, The Lancet publica una carta al Director de W. Vogel <sup>228</sup>, del grupo de Innsbruck, en el que se describe el caso clínico de una joven de 19 años de edad trasplantada por una hepatitis fulminante por HBV y HDV. Presentaba HBsAg y IgM anti-HBc, siendo los demás marcadores de HBV negativos, incluido el HBV-DNA. Además era positiva para IgG e IgM anti-D y negativa para el HDVAg. Por la diferencia de tamaño entre donante y receptor, se trasplantó sólo el hígado izquierdo. No se utilizó inmunización activa ni pasiva. Por la persistencia de HBsAg en suero, se le retiraron los corticoides en el día séptimo, continuando con ciclosporina y corticoides. Al mes del trasplante se le tomó una biopsia, que mostró un hígado inmunohistoquímicamente normal, sin evidencia de antígenos virales. La paciente siguió teniendo HBsAg, pero dos meses más tarde disminuyó el título, y aparecieron anti-HBs. El HBsAg



desapareció poco después de cuatro meses del trasplante, y cuatro semanas más tarde lo hizo la IgM anti-HBc. Los tests de función hepática fueron normales en todo el seguimiento. Los anticuerpos anti-Delta fueron sólo detectables antes y tres semanas después del trasplante. A los 11 meses del trasplante, la paciente seguía siendo HBsAg- y anti-HBs+. Los autores apuntan la posibilidad de eliminación del HDV en la hepatitis fulminante, y que la respuesta de anticuerpos a este virus puede ser temporal. Según ellos, la persistencia del HBsAg, sin evidencia de signos de replicación del virus ni de reinfección del injerto, sería por producción incompleta del virus fuera del hígado o por eliminación alterada del HBsAg por el sistema retículo-endotelial. Su conclusión es que el riesgo de reinfección por HDV tras trasplante por hepatitis fulminante podría ser tan bajo como el observado en la infección por HBV.

En la revisión de los 1000 primeros casos de trasplante hepático con ciclosporina-esteroides de Denver-Pittsburgh-Dallas, Iwatsuki <sup>91</sup> estudia la influencia del HBsAg sobre la supervivencia. De 276 pacientes con cirrosis postnecrótica o criptogenética, 36 tenían HBsAg. Las tasas de supervivencia de uno a cinco años eran de 57%, 48%, 40%, 40% y 40% para los portadores del virus, y de 78%, 77%, 74%, 71% y 71% para los no portadores, comprobándose así la peor supervivencia de los pacientes con HBsAg. Se estudió la recidiva de hepatitis en 24 pacientes con HBsAg que sobrevivieron más de tres meses después del trasplante. Cinco murieron entre 4 y 15 meses después, y

cuatro de los cinco por recidiva de hepatitis B. Once de los 24 estaban vivos entre 6 y 24 meses, con recidiva de hepatitis o tras recuperación de ésta. Ocho de los 24 estaban vivos si recidiva entre 4 y 12 meses. Sólo un paciente había negativizado el HBsAg durante un período corto de observación de 7 meses. Este paciente se trató perioperatoriamente con alfa-interferón.

Es importante señalar, como indica el autor, que 12 de los 36 pacientes murieron en los tres primeros meses por diversas complicaciones relacionadas con el trasplante, pero no por recidiva. De hecho, la alta mortalidad temprana influyó más en la tasa de supervivencia que la mortalidad por recidiva de la hepatitis B. La alteración inmunológica en los portadores crónicos de HBsAg podría jugar un papel importante en la mortalidad temprana.

Ferla <sup>62</sup> en 1988, publica 14 casos de pacientes con HBsAg trasplantados (sobre un total de 27 trasplantes de su grupo en Milán). Nueve de ellos estaban o habían estado sobreinfectados por HDV. La indicación de trasplante fue: colangiocarcinoma en un paciente, hepatoma sobre cirrosis en dos y cirrosis posthepatitis en 11. Seis pacientes no se consideran en lo sucesivo por falta de seguimiento (4 fallecidos a 2, 78, 15 y 17 días, por fallo cardíaco, aspergillosis, hemorragia cerebral y sepsis, y los dos últimos vivos pero con 9 y 12 semanas postrasplante).

Se utilizó inmunoglobulina anti-HBs (UmanBig, Biagini, Italia), en dosis de 1600 UI intramusculares, y vacuna (Hevac

B, Pasteur, o HBVax, Merck), 40 $\mu$ g IM. Las dosis de vacuna postoperatoria se ajustaron a las recomendaciones del fabricante, y la inmunoglobulina se repitió si era necesaria según los títulos de anti-HBs.

Cinco de los pacientes eliminaron el HBsAg del suero tras el trasplante. Uno de ellos murió 33 meses más tarde por recidiva tumoral, aunque tuvo una excelente calidad de vida. Otros tres estaban vivos 20, 19 y 9 meses más tarde sin recidiva de hepatitis y buena calidad de vida (los tres tenían infección preoperatoria por HDV). Otro paciente, con HBeAg, anti-Delta, y anti-HIV pretrasplante, hizo una hepatitis fulminante en el tercer día postoperatorio. En el hígado resecado había HBcAg y HDAg. Después perdió el HBsAg, el HBeAg y el anti-D, y falleció siete meses más tarde por una neumonía intersticial.

Otro paciente eliminó el HBsAg tres semanas después del trasplante y se retransplantó en el día 75 por rechazo crónico, detectándose HDAg en 5% de los hepatocitos del hígado extraído. Hubo seroconversión de IgM anti-D una semana antes del retrasplante. Un paciente conservó HBsAg y anti-D, y no desarrolló anti-HBs. A las 15 semanas hizo un cuadro de fallo hepático agudo, con recidiva de hepatitis B y D. Mejoró rápidamente, y se encontraba bien, aunque con niveles altos de transaminasas y positividad de HBsAg y HDV-RNA. Por último, había un paciente que negativizó el HBsAg inmediatamente, con seroconversión de anti-HBs a los dos meses, pero volvía a tener HBsAg. Cuatro meses después del trasplante tuvo un episodio de

rechazo asociado a recidiva de hepatitis, del que se recuperó pronto con tratamiento esteroideo. Se encontraba con buena salud, aunque con transaminasas algo elevadas.

Los autores consideran su experiencia en trasplante en pacientes HBsAg+ como satisfactoria. Tres de los ocho pacientes considerados murieron (aunque dos sobrevivieron más de 6 meses), sin que la causa estuviera relacionada con reinfección por HBV. Esta se dió en tres pacientes (en uno de ellos sólo en el primer injerto). El HDV se encontraba preoperatoriamente en 7 de los 8 casos, y reapareció en tres (en uno sólo en el primer injerto). Los autores opinan que de acuerdo con su experiencia, el trasplante hepático debe efectuarse en portadores de HBsAg, aunque haya evidencia serológica de virulencia del HBV o coinfección por HDV, e incluso si hubiera recidiva postrasplante de hepatitis B/D.

Stieber <sup>205</sup>, analiza la experiencia en trasplante hepático en fallo hepático fulminante y subagudo, con 40 pacientes sobre el total de 1170 efectuados desde Marzo de 1963 al 20 de Julio de 1987 por su grupo (Pittsburgh), con una supervivencia global de 57,5%. De ellos, ocho lo eran por hepatitis B (20%) (3 hombres y 5 mujeres). Destaca que sólo uno de los ocho, que recibió 100 ml. de globulina hiperinmune durante la intervención, había seroconvertido a HBsAg-/anti-HBs+. Otro paciente, el primer superviviente perioperatorio de trasplante por hepatitis fulminante realizado en 1974, parecía ser HBsAg- por RIA después del trasplante, pero su historia posterior es incompleta, y murió

a los 3 meses por complicaciones no relacionadas con su enfermedad original. Otro murió en la mesa de quirófano. Todos los demás (62,5%) continuaron siendo seropositivos después del trasplante, y todos menos uno de ellos tuvieron recidiva de la enfermedad (demostrada por biopsia). Estaban bien, aunque con enfermedad activa de bajo grado, entre 8 meses y 3 años después del trasplante. Los autores defienden la indicación por el hecho de que la supervivencia incluso con cuidados intensivos, sin trasplante, es del 20%, y dicen que el trasplante se debería ofrecer como alternativa, con prontitud, y en algunos casos antes incluso de que se pudiera descartar completamente la recuperación espontánea.

En la serie de trasplantes efectuados en Birmingham por fallo hepático fulminante, entre Octubre de 1984 y Diciembre de 1987 <sup>227</sup>, sólo uno de los 16 es por HBV, y no consta entre los 9 supervivientes (56% de supervivencia, 55% actuarial a un año).

Badosa y col.<sup>7</sup> aportan otro caso de hepatitis fulminante por virus B en una nota clínica publicada en Medicina Clínica, junto a otro caso producido por medicamentos. Utilizaron 5 ml de inmunoglobulina antiviral B durante la fase anhepática. A los 18 meses, la función hepática de la paciente era normal y estaba totalmente rehabilitada social y laboralmente, presentando HBsAg-, IgM anti-HBc+, anti-HBe-, HBeAg-, y anti-D-.

En Diciembre del mismo año, Terpstra <sup>213</sup>, de Rotterdam, publica en The New England Journal of Medicine un artículo titulado "Auxiliary Partial Liver Transplantation for End-Stage

Chronic Liver Disease". Cuatro de los seis pacientes presentados estaban infectados por HBV (2 además por HDV). En los cuatro se reinfectó el injerto dentro de las tres semanas de trasplante (HBcAg+ en biopsia), pero sólo uno de ellos presentaba signos de replicación activa viral, con evidencia histológica de hepatitis B activa y recidiva de ascitis. Otro tuvo infección activa por HBV, con coma y ascitis, pero se recuperó completamente. Casi dos años después del trasplante, estaba completamente activo, con enzimas casi normales. Un paciente que volvió a tener HDV en el injerto presentaba transaminasas normales 18 meses después del trasplante.

En una nueva revisión efectuada por el grupo de Milán en Transplantation Proceedings en Febrero de 1989, de los primeros 50 trasplantes ortotópicos <sup>175</sup>, encontramos 20 pacientes trasplantados con HBsAg+, 15 de ellos con infección por HDV. En el mismo número de la revista, hay un artículo más detallado sobre los mismos pacientes <sup>36</sup>. Sólo dos de los pacientes tenían HBeAg antes del trasplante. Las indicaciones para éste fueron: cirrosis, en 16 enfermos, hepatoma sobre cirrosis en 2, colangiocarcinoma en uno y hepatitis fulminante en uno. La inmunoprofilaxis utilizada fue la siguiente: 40µg de vacuna intramuscular durante la fase anhepática y tras uno, dos y doce meses (en dos pacientes, tras uno y seis meses), y 1600 a 2100 UI de HBIG en la fase anhepática. Más recientemente, dos pacientes recibieron 5000 UI de HBIG intravenosa en fase anhepática y la misma dosis cada vez que el título de anti-HBs

fuera menor de 100 UI/l, por un total de 40000 y 45000 UI respectivamente, en 5 meses.

Siete de los pacientes murieron entre dos días y tres meses después de la intervención. Dos fueron retrasplantados, y otro recibió dos retrasplantes. Cuatro eran HBsAg+ al morir, pero la causa de muerte o retrasplante no fue por recidiva.

Otros dos pacientes estaban vivos y bien 5 meses tras el trasplante, HBsAg- y con anti-HBs. No se tienen en cuenta, junto con los anteriores, para ver los resultados a largo plazo (6 meses).

De los 11 pacientes con supervivencia mayor de 6 meses, tres murieron. Uno, con anti-HBs, 33 meses después, por recidiva tumoral (colangiocarcinoma). Otro, se hizo HBsAg+ 10 días antes de morir de gangrena hepática por trombosis hepática, a los 6 meses, muriendo de hemorragia intraoperatoria en el retrasplante. El tercero se retrasplantó tres días después del primer trasplante por fallo primario, y la inmunofluorescencia demostró infección B y Delta en el injerto. Murió de neumonía intersticial 7 meses después del retrasplante.

Hubo tres casos comprobados de recidiva de hepatitis, a 4, 3 y 7 meses (15% de los 20, 27% de los del grupo de seguimiento a largo plazo). La recidiva se demostró por reaparición en suero de HBsAg, con signos de replicación viral activa, expresados por positividad de HBV-DNA y HDV-RNA. Las manifestaciones clínicas fueron elevación de transaminasas y bilirrubina y ligeras molestias en hipocondrio derecho. Cedieron tras ligera reducción

de la inmunosupresión, con persistencia de los marcadores. La biopsia realizada en dos pacientes, tras 16 meses y 2 meses, mostró hepatitis crónica activa moderada. Se demostró HBsAg, HBcAg y HDV por inmunohistoquímica. Los tres pacientes estaban con buena calidad de vida tras 18, 11 y 6 meses de la recidiva. El resto de los pacientes estaban bien y HBsAg-; uno de ellos con anti-HBs 10 meses postrasplante.

Las curvas de supervivencia eran similares, en la serie, para los 20 pacientes con HBsAg+ y 22 HBsAg-, sin diferencias significativas a 12, 24 y 30 meses. La supervivencia era de 52% y 54% respectivamente.

En el mismo mes y en la misma revista, Reynes, del Paul Brousse, escribe sobre la reinfección por virus Delta tras trasplante en cirrosis por HDV <sup>168</sup>. Entre Enero de 1985 y Noviembre de 1987 se trasplantan 16 pacientes con infección por HBV y HDV. El seguimiento fue de seis meses a 3 años. Todos eran HBsAg+, HBeAg+ y HBV-DNA-. Se les administró inmunoglobulina anti-HBs, 30000 UI i/v, en fase anhepática. En los 3 primeros pacientes permaneció el HBsAg. En los demás desapareció tras el trasplante, menos en dos, que fue tres y cuatro meses más tarde. Se les administró Ig anti-HBs mensualmente (3000 UI) i/m.

En los tres pacientes que volvieron a presentar HBsAg postrasplante, se detectó HBV-DNA y HDV-RNA. En todos ellos apareció HBsAg, HBcAg y HDV en hígado, pero en dos había hepatitis crónica activa con elevación enzimática y en otro la histología y las enzimas eran normales.



La histología fue normal en los otros 13 pacientes, en cuanto a hepatitis. Uno de ellos presentaba HDVAg en hígado permanentemente, con detecciones serológicas aisladas de HBsAg y HDV-RNA. Seis pacientes tuvieron HDVAg- en biopsia. Tenían HBsAg hepático débilmente detectable, excepto en uno, HBcAg- y HDV-RNA sérico indetectable. Otros seis pacientes con positividad hepática para HDVAg, lo perdieron posteriormente. Tenían HBcAg- y el HBsAg hepático permaneció positivo en cuatro. El HDV-RNA sérico fue transitoriamente positivo en uno.

Los resultados previos llevan a los autores a preguntarse sobre la citotoxicidad directa del HDV. La profilaxis podría jugar un papel importante en el control de la replicación del HDV.

Samuel <sup>182</sup>, del mismo grupo de trasplante, en un "abstract" del Journal of Hepatology, cita 33 trasplantados con HBsAg+ sin marcadores de HDV, con un seguimiento de 16,4 meses (6-40). La supervivencia al año era del 80%. La indicación fue cirrosis en 14 pacientes, hepatoma en 9 y hepatitis fulminante en 10. Diecinueve de los 33 negativizaron el HBsAg (57%) (50% de los cirróticos, 44% en hepatoma y 80% de hepatitis fulminantes). Ocho de diez con HBV-DNA pretrasplante permanecieron HBsAg+. La histología de 12/14 pacientes con HBsAg+ fue: normal en 3, hepatitis crónica activa en 5 y cirrosis en 4 (a 18, 18, 24 y 36 meses). No había hepatitis en los HBsAg-. Las conclusiones eran que la supervivencia en trasplante con HBsAg+ es buena y la persistencia de infección es mayor en cirrosis y hepatoma que en

hepatitis fulminante, y relacionada con la presencia previa de replicación viral.

"Results of Liver Transplantation for Hepatitis Delta Disease Without Immunoprophylaxis" es el título del artículo de Agnes <sup>4</sup>, de la Universidad Católica de Roma publicado en Transplantation Proceedings de Febrero de 1989. Son tres enfermos, trasplantados sin usar inmunoprofilaxis. El primero de ellos repositiviza el HBsAg a los 14 meses, y presenta HBeAg. Un mes más tarde muestra HBcAg y HDaG en biopsia, sin signos de hepatitis. A los 16 meses estaba bien y sin evidencia bioquímica de hepatitis. El segundo, trasplantado con HDV-RNA, tuvo una hepatitis aguda severa a los cinco meses, con evolución fulminante, falleciendo a los seis meses del trasplante (se le redujo la inmunosupresión en el primer pico de transaminasas y luego se retiró). Había HDaG en el hígado. El tercer paciente siguió con HBsAg, detectándose HDaG en el nuevo hígado a las dos semanas del trasplante. Al final del séptimo mes tuvo una ligera elevación de enzimas, sin signos de hepatitis, con signos histológicos de hepatitis HBcAg y HDaG en biopsia.

Mancini <sup>123</sup>, de la Universidad "La Sapienza" de Roma, expone su experiencia con interferón pretrasplante en tres pacientes (uno de ellos renal, con hepatitis severa). Utiliza IFN alfa humano natural,  $2 \times 10^6$  UI como primera dosis y  $1 \times 10^6$  UI en días alternos, y timopentina en los dos primeros pacientes. Hubo disminución de HBV-DNA en el primero y de HDV-RNA en el segundo, considerándose candidatos adecuados para trasplante. El tercero

no mostró disminución de HBV-DNA. No se comenta el seguimiento de los pacientes.

Iwatsuki <sup>92</sup> vuelve a revisar los trasplantes hepáticos en el fallo hepático fulminante, en 1989, en Transplantation Proceedings. En esta publicación recoge 42 pacientes trasplantados y tratados con ciclosporina/corticoides, entre Enero de 1980 y Diciembre de 1987. La distribución por sexos era 21/21, con edades comprendidas entre 8 meses y 62 años. La etiología fue hepatitis B en 8 casos, tóxica en 9, NANB o indeterminada en 24 y en uno trombosis hepática tras resección de feocromocitoma. La supervivencia actuarial fue de 73,8% a un mes, 64,3% a tres, 61,9% a seis meses, 59,4% a un año, y 45,8% a dos, tres y cuatro años. Siete de los ocho pacientes con hepatitis B estaban vivos, con una muerte intraoperatoria por embolia pulmonar durante utilización del by-pass veno-venoso. Los 8 con hepatitis presentaban HBsAg, 4 eran HBeAg+ y 2 anti-D+. Los 7 que sobrevivieron la intervención recibieron de 50 a 100 ml. de inmunoglobulina anti-hepatitis B en la fase anhepática, y a un día, uno y dos meses postrasplante. Todos negativizaron el HBsAg durante uno a tres meses. Después, cinco repositivizaron el HBsAg. Dos siguen con anti-HBs tras 18 meses y 4,5 años. Un paciente se retrasplantó 21 meses más tarde del primero por hepatitis B, y dos están esperando por rechazo crónico y hepatitis B. Los otros dos con HBsAg tenían elevación enzimática, aunque con bilirrubina normal. Los dos pacientes con HBsAg- no tenían evidencia clínica ni histológica de hepatitis.

Gallinger <sup>64</sup> describe la experiencia del grupo de Toronto en fallo hepático fulminante agudo y subagudo entre Octubre de 1986 y Julio de 1988. Se trata de 18 pacientes entre 14 meses y 44 años, en los que se realizaron 20 trasplantes. Trece de ellos vivían (72%, con seguimiento de 1 a 20 meses) y no se había demostrado recidiva de enfermedad en ningún caso (sólo dos pacientes tenían hepatitis B previa al trasplante).

También Rakela <sup>162</sup>, de la Clínica Mayo, escribe en el mismo año sobre trasplante hepático en fallo hepático agudo. Ellos trasplantan ocho pacientes por esta indicación entre 1985 y 1987, de los que tres mueren (supervivencia de 62%). Sólo uno de los pacientes valorados tenía una hepatitis B, pero no se llegó a trasplantar por recuperarse espontáneamente.

De la serie de 19 trasplantes hepáticos en fallo hepático fulminante de la Universidad de Chicago <sup>58</sup>, 4 lo son por hepatitis B. Sobrevivieron dos, y eran HBsAg+ postrasplante. La supervivencia actuarial al año de la serie era de 58%.

En Abril de 1989, Rakela <sup>164</sup> publica en Mayo Clinic Proceedings, un artículo titulado "Failure of Interferon To Prevent Recurrent Hepatitis B Infection in Hepatic Allograft". Una mujer de 46 años con cirrosis posthepatitis B se trató antes del trasplante con Interferón alfa recombinante  $1,5 \times 10^6$  U/día durante 8 días, y después del mismo durante 3 meses,  $3 \times 10^6$  U/día. Preoperatoriamente era HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc+, HBV-DNA-. El HBsAg persistió positivo y el HBV-DNA cuando aún estaba recibiendo interferón. A los seis meses mostraba elevación

enzimática y hepatitis lobulillar leve, con HBcAg y HBsAg en biopsia. Al año los enzimas habían disminuido a valores casi normales y la paciente se encontraba clínicamente bien. Pero aproximadamente a los dos años del trasplante había desarrollado una cirrosis postnecrótica <sup>160</sup>.

Levy <sup>111</sup>, de la Universidad de Toronto, describe la experiencia de su grupo con pacientes HBsAg+. Valoran para trasplante 12 pacientes, de los que rechazan 5 por HBV-DNA+. Estos mueren antes de 6 meses. De los 7 operados, uno muere de sepsis dos meses más tarde (HBsAg+, pero con HBV-DNA- en suero y HBsAg, HBcAg- en tejido). Cinco de los supervivientes no mostraban signos de reinfección, pero uno, aunque HBeAg-, era HBV-DNA+ y tenía reinfección del injerto (HBsAg, HBcAg), con hepatitis agresiva, ascitis, coagulopatía e hipoalbuminemia. Se comprobó que su suero pretrasplante era HBV-DNA+ a títulos bajos. Su experiencia hace pensar al autor que los pacientes con HBV-DNA- no reinfectan el injerto.

Jenkins<sup>94</sup>, del New England Deaconess Hospital de Boston, en una revisión sobre el papel del trasplante en la enfermedad hepática publicada en Surgical Clinics of North America, comenta que en los 8 casos de su experiencia no había recidiva tras 6 a 36 meses de seguimiento, a pesar de la persistencia de marcadores serológicos en todos los casos.

En la Universidad de Nebraska <sup>188</sup>, sobre 180 trasplantes hasta el 31 de Julio de 1988, había dos casos de recidiva mortal de hepatitis B. Se trataba de dos pacientes con hepatitis crónica

B, de 53 y 56 años. Ambos murieron de fallo hepático y sepsis por gram-negativos, el primero 265 días y el último 112 después del trasplante.

También en 1989, aparece el primer artículo que relaciona la supervivencia del injerto tras trasplante hepático por HBV con la similitud de antígenos de histocompatibilidad de clase I entre donante y receptor <sup>23</sup>. La explicación estaría en que las lesiones hepáticas en la hepatitis B serían por muerte de hepatocitos por linfocitos T citotóxicos. Estos necesitan reconocer simultáneamente un antígeno viral y una molécula HLA de clase I (HLA A, B, C) autóloga. Por lo tanto, la producción de lesiones por recidiva de hepatitis B en el injerto se daría sólo cuando hubiera moléculas de clase I idénticas en donante y receptor. Calmus presenta la experiencia de recidiva de infección por HBV en 12 pacientes de las Unidades de Trasplante Hepático del Hôpital St-Antoine, Hôpital Cochin, Hôpital Central de Strasbourg Cedex y Hôpital Mingoz de Besançon. Todos tenían HBsAg y HBV-DNA en suero tras 2 a 10 meses después del trasplante. En 8 casos, al menos una de las moléculas de clase I del HLA era común a donante y receptor; dos murieron de hepatitis fulminante, tres tenían hepatitis crónica activa (2 necesitaron retrasplante), uno sufrió una hepatitis aguda y se recuperó seroconvirtiéndose a anti-HBs, y hubo dos casos de hepatitis crónica leve. En los cuatro restantes, no había identidad de antígenos ni lesiones hepáticas, a pesar de la intensa replicación (HBeAg y HBV-DNA).

En el mismo año, Superina y col.<sup>210</sup> escriben un artículo en Transplantation Proceedings en el que describen su experiencia en relación con el efecto del antígeno DRw6 de receptores y donantes sobre la supervivencia tras trasplante hepático. Para ello se basan en la publicación de Hendriks de 1983<sup>76</sup>, donde la positividad del DRw6 comportaba una menor supervivencia del injerto y mayor morbilidad por rechazo. El 20% (8/41) de los pacientes de la serie de Superina eran positivos para el DRw6. Estos pacientes tenían una supervivencia a doce meses (50%) menor que el resto (71%) ( $0.1 > p > 0.05$ ), su tasa de retrasplante fue significativamente mayor (50% vs 6%,  $p < 0.005$ ), y los rechazos agudos eran más frecuentes (63% vs 51%) y más resistentes a corticoides (25% vs 18%).

Starzl<sup>202</sup>, en 1989, escribe que en la hepatitis crónica activa por HBV, la recidiva de la enfermedad reduce sustancialmente la supervivencia y los esfuerzos para tratar a los portadores con globulina hiperinmune o interferón han fallado. La utilización de la inmunoglobulina monoclonal (50000 veces más potente que la policlonal) en unos pocos pacientes, no permitía sacar conclusiones. La vida media de este producto es de más de tres semanas, lo que permite una utilización espaciada.

En Mayo de 1990 (Maureen Martin, comunicación personal) el grupo de Pittsburgh llevaba trasplantados aproximadamente 85 pacientes con HBsAg+, con una tasa de 50% de retrasplante al año, y retrasplantes sucesivos con disminución del tiempo entre los mismos. Unos 18 pacientes tratados con anti-HBs monoclonal

presentaban resultados mucho mejores, con sólo dos recidivas. Había un importante problema en cuanto a la disponibilidad comercial del fármaco, y se estaba comenzando un nuevo protocolo de hiperinmunización pre-, intra- y postoperatoria con anticuerpos policlonales.



#### 4-OBJETIVOS

El propósito de este trabajo es determinar cuál es la evolución de los pacientes que mostrando el antígeno de superficie del virus B de la hepatitis son sometidos a trasplante hepático, mediante la utilización de los métodos de estudio disponibles en la clínica diaria y técnicas virológicas de reciente desarrollo. Se intentará:

- Documentar el curso evolutivo postrasplante de este grupo especial de pacientes y la infección por virus B de la hepatitis en los casos en que persiste, intentando ponerlo en relación con las características previas al acto quirúrgico.

- Comprobar el efecto de los fármacos antivirales y la inmunoprofilaxis (vacuna e inmunoglobulina) sobre los resultados obtenidos.

- Estudiar el efecto de determinados factores que podrían influir en los resultados como son la configuración genética individual, la coinfección viral, la ingesta de alcohol...

- Valorar la eficacia de los métodos utilizados para el estudio de la presencia de virus o reacciones biológicas frente a los mismos.

- Comparar los resultados obtenidos con los de otros grupos de indicaciones, en cuanto a morbi-mortalidad y supervivencia.

P A C I E N T E S , M A T E R I A L E S   Y   M E T O D O S

## 1-PACIENTES

Desde el 22 de Abril de 1986 al 30 de Septiembre de 1990 se realizaron en el Hospital 12 de Octubre de Madrid 157 trasplantes hepáticos ortotópicos en 134 pacientes. Se hizo retrasplante en 23 ocasiones. Cuatro pacientes requirieron un tercer trasplante. Las edades límite fueron de 18 meses y 62 años.

Diecinueve de los 134 pacientes (14,1%) eran HBsAg+ en la serología pretrasplante, por lo que se seleccionaron para este trabajo. De ellos, 16 (84,21%) eran hombres y 3 (15,79%) mujeres. La edad media era de 34,5 años, con un rango de 16 a 53 años.

La indicación de trasplante fue en 12 casos cirrosis terminal, en 4 hepatocarcinoma sobre cirrosis y en 3 hepatitis fulminante.

La selección de donantes y receptores se hizo de acuerdo con el Protocolo de Trasplante Hepático del Hospital 12 de Octubre, elaborado para el comienzo clínico del programa en 1986. Según el mismo, los donantes deberían presentar las siguientes características:

- Paciente en muerte cerebral, cumpliendo los requisitos legales previstos en nuestro país en el Real Decreto 426/1980, de 22 de Febrero, que desarrolla la Ley 30/1979 sobre extracción y trasplante de órganos.

- Edad comprendida entre 6 meses y 60 años.

- Causa de muerte cerebral:

- a) Traumatismo craneoencefálico
- b) Hemorragia intracraneal
- c) Anoxia cerebral
- d) Tumor cerebral primario

-Criterios de función renal y estabilidad hemodinámica:

- a) Presión arterial sistólica superior a 100 mm Hg
- b) Presión venosa central superior a 5 cm H<sub>2</sub>O
- c) Presión parcial de O<sub>2</sub> y saturación de Hb aceptables
- d) Diuresis mayor de 50 ml/h y creatinina sérica normal al ingreso; o bien alteración de estos parámetros que responda a hidratación agresiva

e) En caso de requerir agentes vasopresores, la dopamina es el de elección, no debiendo sobrepasar la dosis de 10 microgramos por Kg y minuto

f) En caso de que se requiera pitresina para tratar diabetes insípida secundaria al TCE, este agente debe ser administrado con precaución por disminuir el flujo esplácnico

-Contraindicaciones:

- a) Enfermedad hepatobiliar primaria o secundaria preexistente.
- b) Traumatismo hepático y/o rotura visceral (deberán valorarse) o infección intraabdominal
- c) Intoxicación
- d) Parada cardíaca
- e) Períodos prolongados de hipotensión (según Calne, menos de 60 mm Hg durante más de 20 minutos contraindican la

extracción) o hipoxia previos a la muerte

f) Estancia en UVI mayor de 7 días ( a valorar)

g) Aumento de bilirrubina directa y/o transaminasas por encima de sus límites normales (a valorar)

h) Cirugía abdominal o hepatobiliar previa (a valorar).

La selección de receptores se hizo valorando la etiología de su enfermedad (véase el epígrafe "El trasplante hepático como indicación de tratamiento..." en la Introducción) y los informes previos de los pacientes, entre los Servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo C, Medicina del Aparato Digestivo y Gastroenterología Pediátrica, para posteriormente ser estudiados aplicándoles el protocolo preoperatorio de estudio, y al final contar también con la opinión de los Servicios de Anestesiología, Cuidados Intensivos y Hematología. El protocolo de estudio preoperatorio del receptor incluyó:

- Evaluación clínica general y por sistemas. Valoración de la historia previa y complicaciones.

- Estudio del Aparato Respiratorio: exploración, pruebas de función respiratoria, gasometría arterial basal, radiografía de tórax.

- Estudio Cardio-Circulatorio: exploración, electrocardiograma, consulta a Cardiología.

- Estudio Urogenital: ecografía, exploración ginecológica.

- Estudio Neurológico: consulta a Neurología.

- Estudio Oftalmológico: consulta a Oftalmología.

- Estudio Maxilofacial: ortopantomografía y consulta a

## Cirugía Maxilofacial.

- Estudio Inmunológico: tipaje HLA.
- Estudio Digestivo: endoscopia si lo precisa, ecografía-Doppler abdominal, angiografía abdominal en caso necesario, TAC en determinados casos (imprescindible en tumorales).
- Estudio Locomotor: exploración, radiografía de columna lumbosacra y manos.
- Estudios de Laboratorio:
  - Hematología:-Sistemático de sangre (H-6000)
    - Estudio de coagulación (ver apartado especial)
  - Bioquímica:-SMAC
    - Alfa-fetoproteína
    - CEA, en enfermos tumorales
    - Amilasemia
    - Mg, Cu y Zn en sangre y orina de 24 horas
    - Proteinograma
    - Colinesterasa
    - Amoniemia
    - Aclaramiento de creatinina
    - Sistemático de orina
  - Microbiología:-Serología de hepatitis A, B y D (en el último año también de C)
    - Serología de sífilis:RPR y hemaglutinación
    - Serología CMV, herpes (simple y varicela-zóster), EBV, Toxoplasma, SIDA.

-Tuberculina

-Cultivos de heces, orina, frotis faríngeo, hemocultivos, vagina.

-En pacientes tumorales se realizó también gammagrafía ósea y TAC cerebral.

Inmediatamente antes del trasplante, se sometió a dieta absoluta, cateterización de vía venosa periférica y administración de líquidos i/v, solución oral antimicrobiana, enemas de limpieza con paromomicina, afeitado de cuello, axilas, tórax, abdomen, pubis, ingles y muslos, lavado general con solución jabonosa de povidona iodada y toma de muestras de sangre para sistemático de sangre, estudio de coagulación, perfil hepático, gases y pH, electrolitos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), serología de hepatitis A, B, C, D, CMV, HS, HZ, EBV, Toxoplasma y SIDA, y cultivos de sangre, orina, heces y frotis faríngeo.

A partir del tercer enfermo HBsAg+ de la serie, se comenzó a aplicar un protocolo de estudio del DNA-HBV y tratamiento con Interferón, con la colaboración del Laboratorio de Digestivo de la Fundación Jiménez Díaz (véase en páginas siguientes).

A continuación se describen las características de los pacientes tratados:

-Paciente nº1 (trasplante hepático ortotópico nº1 (THO 1)). Se trataba de un hombre de 46 años de edad, con insuficiencia renal crónica de etiología no filiada, en programa de diálisis desde el año 1979, en otro Centro Hospitalario. Considerado

portador "sano" del virus de la hepatitis B desde 1982. El 30 de Julio de 1984 recibió un trasplante renal de cadáver con el que compartió un antígeno en el locus A. En el postoperatorio, día 23, presentó un rechazo agudo que se controló con choque de esteroides. En aquél momento mostraba GOT 71, GPT 127, GGT 70, actividad de protrombina del 100%, y proteínas totales y albúmina normales. Recibió tratamiento con prednisona y ciclofosfamida a partir de Diciembre de 1984. Desde entonces, su función renal fue normal y su estado clínico excelente.

En las revisiones últimas efectuadas en 1986 se advirtieron transaminasas altas, y en un control ecográfico se evidenció la existencia de una desestructuración hepática, demostrando el TAC una imagen sugestiva de proceso expansivo hepático en el lóbulo derecho. Se trasladó al Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre para continuar el estudio. En éste se mostró positividad de alfa-fetoproteína, citología sugerente de neoplasia maligna (hepatocarcinoma), una gran masa hepática con neoformación de vasos en la arteriografía, y ausencia de metástasis (TAC, gammagrafía ósea). El TAC se informó como proceso expansivo multifocal que ocupa ambos lóbulos hepáticos, sin metástasis retroperitoneales ni en hilio hepático.

Se decidió trasplante hepático ortotópico. En ese momento, su inmunosupresión consistía en ciclosporina y prednisona. La serología HBV era: HBsAg+, HBeAg-, antiHBc+, anti-HBe+, IgM anti-HBc-, anti-Delta-.

Se consiguió un donante adecuado el 22 de Abril de 1986, y



se realizó un trasplante hepático ortotópico, encontrándose un hígado cirrótico, grande, con signos de hipertensión portal, esplenomegalia, importante circulación colateral, y una tumoración que ocupaba la totalidad del lóbulo hepático derecho, con extensión al segmento IV e infiltración medial de los segmentos II y III.

-Paciente nº2 (THO 6). Varón de 17 años, que a los 10 ingresó por un cuadro de dolor en hemiabdomen superior, objetivándose esplenomegalia, hipertensión portal severa con varices esofágicas y del fundus gástrico (EGD) y en la arteriografía trombosis de la vena esplénica con "shunt" esplenorrenal espontáneo y perfecta permeabilidad de la vena porta en la fase de retorno mesentérica. Con el diagnóstico de presunción de hipertensión portal segmentaria por posible trombosis esplénica se realizó laparotomía, objetivándose un hígado macronodular, atrófico y aumentado de consistencia. Simultáneamente se realizó esplenoportografía, visualizándose una vena esplénica permeable. La biopsia mostró alteraciones arquitecturales compatibles con cirrosis. La serología de HBV era negativa, pero en 1980 presentó HBsAg+. La ingesta de alcohol parecía ser ocasional, sobre todo entre 9 y 10 años, pero este aspecto era difícil de precisar por las características peculiares socio-familiares. La función hepática se fue deteriorando paulatinamente, y presentó numerosos episodios recortados y autolimitados de dolor abdominal y picos febriles

en probable relación con infartos esplénicos, objetivándose en dos de ellos bacteriemia por neumococo. En Enero de 1986 comenzó a evidenciarse ascitis. También se demostraron repetidamente trombopenia, leucopenia y anemia microcítica hipocroma con valor de hierro normal, que fueron atribuidos al hiperesplenismo. El deterioro de la función hepática llevó a la indicación de trasplante, que se realizó el 9 de Agosto de 1986. La analítica previa era de 2200 leucocitos, 9,8 de hemoglobina, 28,6 de hematocrito, 70000 plaquetas, actividad de protrombina de 36%, tiempo de cefalina de 40/28 y fibrinógeno de 162 mg. La serología del HBV era HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe+, anti-Delta-.

-Paciente nº3 (THO 20 y 49). Diagnosticado de HCA de los 12 a los 22 años, sin recibir ningún tratamiento especial. A los 22 años presentó un cólico biliar, detectándose en la ecografía un cálculo enclavado en el infundíbulo vesicular. Se practicó colecistectomía y biopsia hepática (informada como cirrosis hepática postnecrótica). A finales de 1986 comenzó a presentar edemas maleolares, pautándose diuréticos y consiguiéndose su control. Remitido a nuestro Centro para valoración de trasplante hepático, se realizó nueva biopsia hepática en Septiembre de 1987, que fue informada como cirrosis macronodular activa. La serología de virus B era HBsAg+, HBeAg-, anti-HBe+, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, HBV-DNA- (con posterioridad se detectó HBV-DNA en linfocitos de una muestra preoperatoria). Era anti-Delta+ y HDV-

RNA-. La analítica previa al trasplante era GOT 113, GPT 146, GGT 428, bilirrubina 2,1 mg, proteínas totales 8,2 g, albúmina 3,5 g, actividad de protrombina 76%, cefalina 25/30, fibrinógeno 287 mg, leucocitos 5000, hemoglobina 15, hematocrito 43,6%. El trasplante se realizó a los 27 años, el 24 de Octubre de 1987.

-Paciente nº4 (THO 28). Mujer de 29 años, diagnosticada en otro Centro de hepatitis crónica activa por virus B con evolución a cirrosis, hipertensión portal e hiperesplenismo, con numerosos ingresos. En Enero de 1987 ingresa por importante ascitis, dolor abdominal difuso, ictericia y moderados edemas de miembros inferiores, sin fiebre pero leucocitosis en líquido ascítico. Se diagnostica de peritonitis espontánea, controlándose con antibióticos. Dos días después de su ingreso tuvo una hematemesis por rotura de varices esofágicas, realizándose esclerosis de las mismas. Presentó encefalopatía hepática, que cedió en unas horas. Reingresó en Septiembre de 1987 por una hemorragia digestiva alta por gastritis erosiva. Los datos serológico-bioquímicos previos al trasplante eran: GOT 119, GPT 154, GGT 566, bilirrubina 4,4 mg, proteínas 5,5 g, albúmina 3,2 g, leucocitos 1300, hemoglobina 11 g, hematocrito 32%, plaquetas 19000, actividad de protrombina 58%, tiempo de cefalina 37/29, fibrinógeno 290 mg, HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe-, anti-Delta+. El 15 de Febrero de 1988 se consiguió un donante idóneo para ella y se realizó un trasplante hepático ortotópico.

-Paciente nº5 (THO 30). Varón de 36 años de edad, conocido portador crónico del virus B de la hepatitis desde 1984, con bajo nivel de replicación (anti-HBe+, HBV-DNA-). Diagnosticado mediante biopsia hepática en Enero de 1985 de cirrosis de escasa actividad. Tuvo una evolución favorable hasta Diciembre de 1987, cuando se evidenció aumento de la alfa-fetoproteína en un control analítico (4647 ng/ml). En la ecografía se observó un área de ecorrefringencia mixta en lóbulo hepático derecho, de 4,6 x 5,5 cm situada en la porción anterior, sospechosa de masa sólida intrahepática. En el TAC se veía también una formación redondeada, de densidad sólida, de unos 10 cm de diámetro, abombando el borde inferomedial del hígado, con características de hepatoma. Se realizó una laparoscopia en Diciembre, en la que se demostraba una superficie hepática irregular, nodular, y en la cara inferior del lóbulo derecho una nodulación de 3-4 cm de diámetro, de coloración más viva. La biopsia se informó como hepatocarcinoma bien diferenciado. No se demostraron metástasis en el TAC cerebral ni en la gammagrafía ósea. El 22 de Enero se procedió a embolizar el tumor con Ivalon. Como consecuencia de la misma tuvo fiebre y elevación de transaminasas (a menos de 300 UI), con molestias en hipocondrio derecho. La fiebre desapareció para el 5 de Febrero. El paciente no mostraba anemia ni leucotrombopenia previamente al trasplante. La colemia era normal y las transaminasas estaban levemente elevadas. La serología del HBV era: HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe+,

anti-Delta-, HBV-DNA-. El trasplante se realizó el 24 de Febrero de 1988. Durante la hepatectomía se observó un hígado cirrótico, esplenomegalia y circulación colateral, y un tumor de unos 6 x 6 cm interlobar, sin evidencia de extensión extrahepática.

-Paciente nº6 (THO 38). Se trataba de un hombre de 43 años, con antecedente de ingesta importante de alcohol hasta 5 años antes. En 1981 presentó edemas maleolares. Visto en consulta de Medicina del Aparato Digestivo, se llegó al diagnóstico de cirrosis hepática. En Febrero de 1983 tuvo una hemorragia digestiva alta (HDA) por rotura de varices esofágicas, tras la cual desarrolló ascitis y encefalopatía hepática. Durante el año siguiente presentó otros tres episodios de HDA con desarrollo de encefalopatía tras cada uno de ellos. En Febrero de 1984, tras un nuevo episodio hemorrágico se le realizó una derivación portosistémica esplenorrenal distal de Warren. Volvió a presentar varios episodios leves de HDA con encefalopatía, por lesiones agudas de la mucosa gástrica, el último de ellos en Marzo de 1988. Presentaba encefalopatía crónica. En el estudio angiorradiológico realizado en Marzo de 1988 (arteriografía celio-mesentérica y portografía retrógrada con cateterismo de vena suprahepática derecha) se comprobó permeabilidad del shunt y de la porta (con flujo hepatófugo). La serología del HBV era: HBsAg+, HBeAg-, anti-Hbc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe+, anti-Delta-, HBV-DNA-. Justo antes del trasplante la actividad de protrombina era del 41%, el tiempo de cefalina 48/30, fibrinógeno

214 mg, plaquetas 189000, GOT 51, GT 36, GGT 33, bilirrubina 1,1 mg, proteínas totales 6,5 g. Fue trasplantado el 13 de Abril de 1988, observándose un hígado cirrótico de muy pequeño tamaño, con importantes adherencias por cirugía previa. No había ascitis ni signos de hipertensión portal. La reperfusión se realizó simultáneamente con arteria hepática y vena porta. El shunt se mantuvo intacto, pues el flujo portal no se modificó con el clampaje del mismo.

-Paciente nº7 (THO 41). Varón de 28 años de edad, con antecedente de hepatitis a los 10 años. Bebedor moderado. Encontrándose previamente bien, se realiza una analítica con motivo de aspirar a un puesto de trabajo, hallándose en la misma importante leucotrombopenia, por lo que ingresa para estudio hematológico. La actividad de protrombina era del 49%. Se remite al Hospital 12 de Octubre para valoración de trasplante hepático, con un informe de ecografía con sospecha de trombosis de vena esplénica y otro de TAC de posible hepatopatía crónica con trombosis de la porta y esplenomegalia congestiva. La ecografía realizada en nuestro Centro se informó de la siguiente manera: hígado de ecoestructura compatible con hepatopatía crónica. Porta de calibre incrementado y permeable. En la vena esplénica, inmediatamente antes de la confluencia portal existen imágenes ecogénicas intraluminales y parietales que dejan sombra, compatibles con trombosis parcial de vena esplénica y calcificación de la pared o de algún trombo adherido. Sin embargo

hay un flujo incrementado a través de estas imágenes intraluminales. Recanalización de venas paraumbilicales. Gran esplenomegalia. Imagen de probable calcificación en pared portal en el hilio hepático. En la arteriografía se veía dilatación de arteria esplénica y esplenomegalia. Vena esplénica y porta dilatadas y tortuosas. En la esplenoportografía se observó una presión intraesplénica de 60 cm de agua, una vena esplénica y porta aumentadas de calibre, y recanalización muy importante de vena umbilical. No se observó trombosis de vena esplénica ni porta. En la endoscopia oral se vieron varices esofágicas grado II-III/IV en tercio medio y distal. La biopsia hepática (Mayo-88) se informó como distorsión arquitectural, compatible con cirrosis macronodular.

La serología era: HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe+, anti-Delta+, HBV-DNA-, HDV-RNA-.

El trasplante se realizó el 15 de Mayo de 1988, viéndose en la cirugía una cirrosis atrófica macronodular, ascitis intensa y signos de hipertensión portal.

-Paciente nº8 (THO 52 y 59). Mujer de 21 años que ingresa en nuestro Hospital el 29 de Julio de 1988 con el diagnóstico de hepatitis fulminante, con actividad de protrombina del 20%, tiempo de cefalina de 57/29 y encefalopatía grado IV. Ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos, procediéndose a intubación orotraqueal y conexión a ventilador. Prosigue con estabilidad hemodinámica y diuresis conservadas. Como único antecedente de

posible interés, su novio había tenido una hepatitis B en Mayo. El día 31 presenta un episodio de hematemesis. En lista urgente para trasplante, se obtiene un donante de grupo incompatible el 2 de Agosto. La serología era: HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc+, IgM anti-HBc+, anti-HBe+, anti-HBs-, anti-Delta-. En la cirugía se observa un hígado de pequeño tamaño, coloración parda, y consistencia aumentada, sin evidencia de ascitis.

-Paciente nº9 (THO 63). Cincuenta años. Bebedor de unos 70-80 g de alcohol al día. Comienza con astenia a principios de 1988. Su médico de cabecera, tras una analítica general en la que se observa una elevación de transaminasas séricas, lo diagnostica de hepatitis. Posteriormente aparecen prurito, coluria e hipocolia. Durante este tiempo se comprueba una anemia progresiva, y apreciadas por el mismo enfermo, desarrollo de telangiectasias. Ingresa en su hospital tras desarrollar ascitis. Se comprueba por ecografía un nódulo hepático de 4 cm de diámetro, y una alfa-fetoproteína de 160 ng/ml. Es trasladado a nuestro Centro para valoración de trasplante. En la ecografía abdominal se observa una masa de 5 x 3 cm en segmento posterior de lóbulo derecho hepático, subdiafragmático, en hígado sugerente de hepatopatía crónica, habiendo abundante ascitis libre y esplenomegalia. En la TAC aparece ascitis, un hígado cirrótico, nodular, con una imagen nodular hipervascular en segmento posterior de lóbulo derecho compatible con hepatoma. La alfa-fetoproteína del líquido ascítico era de 500 ng/ml.



Se obtuvo buena respuesta de la ascitis a diuréticos.

En la arteriografía selectiva se vió una tumoración muy vascularizada en segmentos V-VIII de 6-7 cm de diámetro, bien delimitada, compatible con hepatocarcinoma. Tras cateterización selectiva de la arteria hepática propia se inyectó Adriamicina con Lipiodol.

La serología previa al trasplante era HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe-, anti-Delta-, HBV-DNA-. Tenía una hemoglobina de 15 g, hematocrito 47,9%, 8470 leucocitos, 75000 plaquetas, actividad de protrombina de 65%, tiempo de cefalina de 35/29, bilirrubina 1,9 mg, GOT 156, GPT 111, GGT 215, proteínas 7,5 g, albúmina 3,3 g.

Se consiguió un donante adecuado el 14 de Noviembre de 1988, siendo trasplantado.

Paciente nº10 (THO 65). Se trataba de un hombre de 48 años, con los siguientes antecedentes: ulcus duodenal desde 15 años antes, tratado irregularmente; tratamiento quirúrgico de lesión de rodilla sin saber precisar si se le transfundió; fumador importante; diagnosticado de lesión cicatricial en pulmón derecho, posiblemente por tuberculosis a los 17 años; bebedor de 70-80 g/día de alcohol.

Asintomático hasta Mayo de 1988, comienza a notar disnea con medianos esfuerzos sin dolor precordial ni otra sintomatología asociada. En una analítica de rutina solicitada por su médico de cabecera aparecieron alteraciones de la

bioquímica hepática, realizándose una ecografía en la cual se detectaron dos lesiones ocupantes de espacio en lóbulo derecho hepático (una de 5,9 x 4,7 cm posterolateral subdiafragmática, y otra posterior de 5,2 cm). Se realizó punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en su Hospital, informándose como hepatocarcinoma. En ese momento presentaba los siguientes datos analíticos: proteínas totales 6,1 g, albúmina 3,4 g, bilirrubina 1,7 mg, GGT 110, GOT 131, GPT 101, plaquetas 94000, actividad de protrombina 85%, tiempo de cefalina 30/30, alfa-fetoproteína 1000.

En la TAC realizada en nuestro Centro se vieron dos lesiones sólidas, hipodensas respecto al parénquima hepático normal, localizadas una en segmento posterolateral de lóbulo derecho de unos 5 cm de diámetro, y otra en el segmento medial del lóbulo hepático izquierdo que mide 4,5 cm de diámetro, y que deforma el contorno hepático protruyendo hacia el ligamento venoso. Imágenes tubulares alrededor del eje esplenoportal compatibles con la presencia de varices. No imágenes de adenopatías tanto en el hilio como en el retroperitoneo. Esplenomegalia homogénea.

La laparoscopia se informó como cirrosis macromicronodular con signos de hipertensión portal, lesión neoformativa en cara inferior de lóbulo izquierdo. La gammagrafía ósea y la TAC cerebral fueron normales.

La analítica pretransplante era: proteínas 6,4 g, albúmina 3,5 g, bilirrubina 1,5 mg, GGT 314, GOT 282, GPT 162. La serología de HBV: HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-

HBe-, anti-HBs-, anti-Delta-, HBV-DNA- (positiva dos meses antes, se negativizó durante el tratamiento con alfa-interferón).

El 2 de Diciembre de 1988 se realizó el trasplante hepático con un órgano de donante ABO-isogrupo.

-Paciente nº11 (THO 72). Varón de 35 años, bebedor de unos 40-50 g de alcohol al día. Al parecer, a los 18 años, sufrió una hepatitis B en relación con una inyección intradérmica. Su evolución posterior fue de empeoramiento progresivo, diagnosticándosele una cirrosis hepática en 1981. En ese mismo año fue operado de litiasis vesicular y tuvo su primer episodio de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas, realizándosele esclerosis de varices (tres sesiones). En 1984 presentó su segundo episodio de HDA por varices esofágicas, siendo sometido a derivación porto-cava termino-lateral. En el mismo año se le diagnosticó de ulcus bulbar, y se le puso tratamiento con anti-H<sub>2</sub>. En una endoscopia realizada en 1987 había varices esofágicas y persistía el ulcus bulbar, continuando con tratamiento antiulceroso. En Mayo de 1988 ingresa por episodio de HDA secundaria a ulcus bulbar, siendo intervenido quirúrgicamente, con realización de vagotomía troncular y piloroplastia. No presentó ascitis ni encefalopatía.

La analítica pretransplante era: hemoglobina 11,1 g, hematocrito 35,8%, plaquetas 202000, actividad de protrombina 60%, tiempo de cefalina 36/28, proteínas 7,8 g, albúmina 3 g, bilirrubina 2,8 mg, GGT 161, GOT 89, GPT 35. La serología:

HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe+, anti-Delta-, HBV-DNA-.

Se trasplantó el 4 de Enero de 1989. Presentaba una dilatación aneurismática de la vena cava infrahepática por el shunt porto-cava. El órgano se reperfundió primeramente con arteria, manteniendo la bomba de bypass parcial extracorpóreo y la anastomosis porto-cava, para después liberar ésta y reperfundir también por porta.

-Paciente nº12 (THO 77). Era un hombre de 28 años de edad, que en 1981 consultó por aumento del perímetro abdominal y edemas. Se detectó aumento de transaminasas séricas y de bilirrubina (2,1), trombopenia (35000) y actividad de protrombina de 55%. En aquel momento presentaba HBsAg y HBeAg. Evolucionaba lentamente hasta 1988, seroconvirtiendo el HBeAg en verano de ese año. Su función hepática se va deteriorando progresivamente de tal forma que preoperatoriamente presenta unas proteínas de 4,5 g, albúmina 2,4 g, bilirrubina 3,3 mg, GOT 60, GPT 50. La serología era HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe+, anti-Delta-, HBV-DNA-. En la Eco-Doppler se observaba hígado de pequeño tamaño, dilatación de la porta (17mm) con probable recanalización de vena umbilical con gruesos canalículos subcutáneos de flujo hepatofugo, esplenomegalia y dilatación de vena esplénica con varices y abundante ascitis. Varices retroperitoneales.

El día 19 de Marzo de 1989 apareció un donante adecuado,

siendo trasplantado en la misma fecha.

-Paciente nº13 (THO 80). Joven de sexo femenino de 16 años de edad, que padece desde primeros de Marzo de 1989 un cuadro de astenia, anorexia, vómitos y fiebre. En Urgencias es diagnosticada de hepatitis aguda el 24-3-89. La sintomatología persiste y aumentan la ictericia y la coluria, detectándose en una analítica una actividad de protrombina de 20%. Ingresa en su Hospital de zona el 8-4-89, comenzándose a tratar con vitamina K. La evolución es hacia el deterioro, siendo trasladada a nuestro Hospital el 11-4-89. A su llegada, se encuentra en coma, con respiración espontánea y mínima respuesta a estímulos dolorosos. La hemoglobina era de 9,5 g, hematocrito 28%, plaquetas 212000, GOT 510, GPT 940, bilirrubina 36 mg, GGT 27 proteínas 5,3 g, albúmina 2,8 g, actividad de protrombina 20%, HBsAg+, IgM anti-HBc+, HBeAg+, anti-HBe+, anti-Delta -.

Es trasplantada el 12-4-89.

-Paciente nº14 (THO 90). Joven de 21 años que ingresa por Urgencias en un Centro hospitalario de Madrid por ascitis a mediana tensión y dolor en hipocondrio derecho. Diagnosticado de hepatitis B seis meses antes. Presentaba astenia, anorexia y pérdida de peso desde hacía un año, con desnutrición, abdomen globuloso con ascitis, hepatomegalia dura a 2-3 traveses de dedo y gran esplenomegalia hasta cresta ilíaca izquierda. Tenía varices esofágicas grado III en tercio medio y distal esofágico.

La biopsia transyugular (actividad de protrombina de 45% y 68000 plaquetas) era de cirrosis septal.

Trasladado al Hospital 12 de Octubre, se efectuó el estudio pretrasplante, y el tiempo transcurrido hasta la intervención estuvo con descompensación hidrópica con ascitis de importante cuantía, encefalopatía fluctuante II-III, episodios de bacteriemia con distintos cultivos (Acinetobacter, Enterococo, Enterobacter, Estafilococo coagulasa negativo) y síndrome hepatorenal. Antes de la intervención tenía 1840 leucocitos, 29000 plaquetas, actividad de protrombina 39%, tiempo de cefalina 56/28, fibrinógeno 154 mg, GOT 146, GPT 127, GGT 160, bilirrubina 5,6 mg, proteínas 5,8 g, HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe+, anti-Delta+, HBV-DNA-, HDV-RNA-.

En el trasplante efectuado el 11 de Agosto de 1989, se evacuaron 8 litros de ascitis, observándose un hígado atrófico macronodular y signos de hipertensión portal marcada.

-Paciente nº15 (THO 97). Varón de 53 años que en Noviembre de 1986 presenta una hemorragia digestiva alta por úlcera antral sangrante. Es diagnosticado clínicamente de cirrosis hepática, con varices esofágicas. Era bebedor de alto riesgo hasta esa fecha, con abstinencia absoluta desde entonces. Un año después muestra alteración del estado general, con astenia y anorexia, presentando intenso edema de miembros inferiores, hasta el muslo. Dicho cuadro cede con dieta sin sal y diuréticos, integrándose parcialmente el paciente a su actividad laboral. Perdió peso

paulatinamente. En Octubre de 1988, tras un cuadro febril, presentó encefalopatía, y en Diciembre de dicho año se le realizó una laparoscopia, observándose un hígado pequeño, duro, irregular, micronodular, con circulación colateral abundante, sangrando al contacto con el endoscopio por lo que no se realizó biopsia. En esas fechas volvió a entrar en encefalopatía y tuvo una HDA con melenas e inestabilidad hemodinámica, precisando 4 unidades de hematíes. En la endoscopia oral se observaron varices esofágicas grado III/IV y deformidad antral postulcerosa con erosiones. La biopsia gástrica fue de gastritis atrófica activa. En Abril de 1989 tiene un nuevo episodio de encefalopatía, con descompensación hidrópica e infección urinaria.

La analítica anterior al trasplante mostró bilirrubina de 2,5 mg, GGT 103, GOT 68, GPT 26, proteínas 6,2 g, albúmina 2,1 g. Serología del día de la intervención: HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe-, anti-Delta-.

Fue trasplantado el 26 de Septiembre de 1989.

-Paciente nº 16 (THO 111). Paciente masculino de 26 años, con antecedente de hepatitis 7-8 años antes y bebedor de importantes cantidades de alcohol de forma ocasional. Desde el 13 de Enero de 1990 muestra dolor en epigastrio que se irradia a espalda por ambos hipocndrios, con malestar general, náuseas y vómitos, coloración ictérica. Fiebre y orina colúrica. La familia refiere que el día 16 comienza a presentar alteraciones de conducta. En ese momento está consciente, desorientado, con

habla descoordinada, bradipsiquia y tendencia a la somnolencia. Flapping y dolor a la palpación en epigastrio, con área de matidez hepática reducida. La encefalopatía progresa hasta grado III/IV, siendo trasladado a nuestro Centro, con una actividad de protrombina de 7%. Presentaba un infiltrado pulmonar bilateral, requiriendo intubación a las 24 horas del ingreso. Se trasplantó el 20 de Enero de 1990. La serología previa era: HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc+, IgM anti-HBc+, anti-HBe+/-, anti-Delta-.

-Paciente nº17 (THO 120). Varón de 49 años, con antecedente de cuadro de astenia y subictericia a los 16 años, catalogado de hepatitis. Bebedor de 60 g de etanol al día. En 1983 se detecta trombopenia y es estudiado por Hematología, informándose la gammagrafía hepática como compatible con hepatopatía crónica. Diagnosticado en 1984 de cirrosis hepática.

Es ingresado por primera vez en Mayo de 1984 por ascitis moderada. La laparoscopia con biopsia da el diagnóstico de cirrosis macromicronodular. Era HBsAg+, con HBeAg-. Respondió bien al tratamiento con diuréticos, aunque en 1988-89 desarrolló hiponatremia, por lo que se hizo necesario reducir la dosis.

En Septiembre del 89 presentó un cuadro de encefalopatía hepática, con desorientación y mareos. Se efectuó el estudio pretrasplante en nuestro Hospital.

La analítica previa a la intervención era: actividad de protrombina 47%, plaquetas 132000, tiempo de cefalina 41"/29", bilirrubina 1,9 mg, GGT 191, GOT 43, GPT 28, hematocrito 36%,



alfa-fetoproteína 0, colinesterasa 2489. El HBsAg era positivo, con HBeAg-, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe+, anti-Delta-, HBV-DNA-.

El trasplante hepático ortotópico fue realizado el 3 De Abril de 1990, observándose un hígado de pequeño tamaño con cirrosis macromicronodular, ascitis (7 litros), intensa hipertensión portal y trombosis de la vena porta (se hizo trombectomía de unos 6 cm de longitud).

-Paciente nº18 (THO 142). Hombre de 51 años de edad, remitido a nuestro Servicio con diagnóstico de hepatitis crónica por virus B, tratada con alfa-interferón recombinante. Ingesta importante de alcohol hasta 2 años antes.

Tras presentar varios episodios de ascitis y edemas maleolares en los últimos años, acudió en Enero de 1989 a otro Centro de Madrid, donde fue diagnosticado de hepatitis crónica por HBV. A la exploración presentaba ascitis, circulación colateral en la pared abdominal, spiders, Dupuytren bilateral, y hernia umbilical no reductible. Se le ajustó el tratamiento diurético y estuvo cuatro meses con interferón.

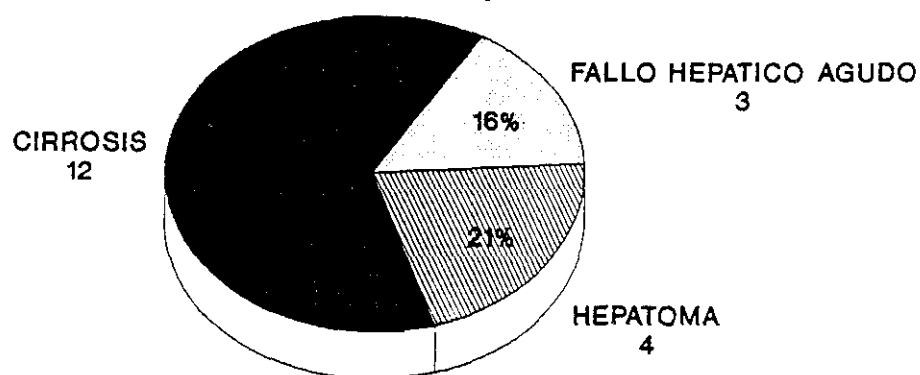
Valorado en el Hospital 12 de Octubre como candidato, fue trasplantado el 30 de Julio de 1990. En la operación se comprobó trombosis portal completa, que fue resuelta mediante trombectomía. La serología era HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe+, anti-Delta-, HBV-DNA-.

-Paciente nº19 (THO 144). Paciente de 32 años de edad, varón, que en 1972 sufrió un episodio filiado como hepatitis. En 1987 ingresó en su Hospital de zona por astenia, epistaxis y melenas. Diagnosticado de cirrosis hepática mediante biopsia hepática. Desde aquella época siguió con astenia, períodos de ictericia y coluria, y aumento del perímetro abdominal. Presentaba spiders y eritema palmar leve. Repetidas paracentesis evacuadoras por ascitis.

Remitido a nuestro Centro, se valoró como candidato a trasplante, recibió interferón por presentar HBV-DNA y fue intervenido el 5 de Agosto de 1990. La serología previa era HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+, IgM anti-HBc-, anti-HBe+, anti-Delta-, HBV-DNA-. Tenía 2200 leucocitos, 11,4 g de hemoglobina, 34,3% de hematocrito y 55000 plaquetas.

# TRASPLANTE HEPATICO EN PACIENTES HBsAg+

144



## INDICACION

FIGURA 4

Esquemáticamente, la indicación de trasplante en los 19 casos quedaría de la siguiente manera:

-CIRROSIS	12
-HEPATOCARCINOMA SOBRE CIRROSIS	4
-HEPATITIS FULMINANTE	3

(16 HOMBRES/ 3 MUJERES, 16-53 AÑOS, INFECCION HBV+HDV EN 4 CASOS)

## 2-TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES

## -INTERFERON

En algunos de los pacientes se utilizó interferón alfa con el propósito de inhibir la replicación viral e intentar evitar la reinfección después del trasplante. Este tratamiento se utilizó en cinco casos en el preoperatorio del primer trasplante, y en otros dos en el postoperatorio (uno de ellos se retrasplantó después de su uso).

En un principio se indicó en aquellos casos que presentaban signos de replicación, HBV-DNA+ y/o HBeAg+, pero se incluyeron posteriormente algunos pacientes HBeAg-/HBV-DNA- con actividad inflamatoria importante que se creyó podían beneficiarse de dicho tratamiento, pues se ha visto que gran parte de ellos tienen HBV-DNA por pcr ("polymerase chain reaction"). No se utilizó en ningún caso de hepatitis fulminante.

El producto utilizado fue interferón alfa-2b (Intron A, Schering Corporation, USA) o interfèrón alfa-2a (Roferon-A, F.Hoffmann-La Roche, Basilea, Suiza)(se utilizaron según la disponibilidad de medicamento, pues su actividad es igual), en diferentes dosis, según los casos que a continuación se detallan.

El primer caso tratado en esta serie fue el THO 20. Tras su primer trasplante el 25-10-87, presentó un HBV-DNA+ en Febrero de 1988 (también HDV-RNA+ en Noviembre del 87 y Febrero del 88), siéndole administradas  $20 \times 10^6$ U de interferón (IF) alfa-2b tres

veces por semana desde el 8-3-88 hasta el 29-4-88, reduciéndose la dosis a  $10 \times 10^6$ U tres veces por semana desde el comienzo de Mayo hasta el trasplante (THO 49).

La segunda ocasión en la que se utilizó el interferón fue en el THO 63, un paciente con un hepatocarcinoma y HBsAg+/HBeAg+ (dosis de  $18 \times 10^6$ U de IF alfa-2b en días alternos, desde el 19-9-88 hasta el trasplante el 14-11-88). En Octubre del 88 presentaba HBV-DNA en CMSP.

El tercer caso fue THO 65, también con hepatoma y HBsAg+/HBeAg+, con HBV-DNA+ en Septiembre de 1988. Se le administró IF alfa-2b a razón de  $18 \times 10^6$ U tres veces por semana desde el 29-9-88 hasta el 25-10-88, y después se redujo la dosis a cinco millones hasta la fecha del trasplante (2-12-88).

En el THO 90, un paciente de 21 años con enfermedad rápidamente progresiva, con anticuerpos anti-Delta, aunque HBV-DNA-/HBeAg-, se utilizó IF alfa-2b en dosis de  $10 \times 10^6$ U subcutáneas el 11-4-89 y 13-4-89, y  $3 \times 10^6$ U diarias hasta el 24-4-89, pasando después a  $1 \times 10^6$ U diarias hasta Junio de 1989, cuando se le retira por trombopenia.

En el THO 41 se utilizó después del primer trasplante (15-5-88), pues positivizó el HBV-DNA y el HDV-RNA séricos en Julio y Septiembre de 1989. Desde el 18-10-89 hasta el 8-11-89 recibió  $3 \times 10^6$ U de IF alfa-2a tres veces por semana. Se reintrodujo el tratamiento,  $5 \times 10^6$ U tres veces por semana, desde el 22-11-89 hasta su muerte el 5-3-90, en espera de trasplante.

THO 142, recibió antes de ser remitido a nuestro Centro,

tratamiento con IF alfa-2a desde Abril de 1989 a Julio de 1989. Comenzó con  $3 \times 10^6$ U tres veces por semana durante los 10 primeros días, reduciéndosele la dosis por trombopenia a  $1,5 \times 10^6$  tres veces por semana. En el último mes volvió a recibir  $3 \times 10^6$  en días alternos.

El último de los pacientes tratados fue THO 144, desde Marzo de 1990 hasta ser trasplantado el 5-8-90,  $3 \times 10^6$ U tres veces por semana. Fue remitido de otro Centro para estudio de trasplante, con HBV-DNA+, sin tratamiento previo.

#### -FOSCARNET

En un caso (THO 90), se utilizó Foscarnet como un intento de tratamiento de la recidiva de la infección del HBV sobre el injerto.

La dosis utilizada fue de 200 mg/Kg/día durante un primer ciclo de tres semanas que comenzó a mediados de Enero del 90. Dos ciclos posteriores (finales de Marzo y finales de Mayo) fueron de dos semanas de duración, a la misma dosis diaria. La vía de administración fue intravenosa, con un ritmo de infusión continuo, y asegurando una buena repleción intravascular mediante suero fisiológico. Aparte de los controles analíticos habituales, se vigiló el metabolismo óseo mediante determinación de calcio iónico en suero y eliminación urinaria de calcio.

## 3-TECNICA QUIRURGICA DEL TRASPLANTE HEPATICO

Extracción hepática

La técnica utilizada fue la de extracción multiorgánica<sup>200</sup>. La incisión fue xifopubiana o con esternotomía si se hacía también extracción cardíaca o cardiopulmonar, con ampliación transversa bilateral de la laparotomía. Tras la revisión general de la cavidad, se comprobó la posibilidad de variantes anatómicas de irrigación arterial del hígado.

Posteriormente se comienza la liberación hacia la zona media del colon derecho, dejando a la vista la aorta y la vena cava, con colocación de ligaduras alrededor de estos vasos para la posterior perfusión. Se realizó una amplia maniobra de Kocher, se identificó la arteria mesentérica superior y se le pasó una ligadura alrededor.

La disección cuidadosa del hilio hepático supuso la identificación y sección del colédoco distal con lavado de la vía biliar con suero fisiológico desde la vesícula, disección de arteria hepática ligando y seccionando las arterias gastroduodenal y gástrica derecha, y visualización de la vena porta.

La disección del tronco celíaco se acompañó de ligadura y sección de la arterias gástrica izquierda y esplénica. Después se liberó la vena porta hasta más allá de la unión esplenomesentérica, tras sección del istmo pancreático y de la vena

coronaria estomáquica.

Se aisló la aorta yuxtadiafragmática y se le pasaron dos ligaduras fuertes alrededor.

La canulación de la vena esplénica tras su sección, sirvió para la perfusión portal del hígado. Fue el momento de la administración de heparina intravenosa a razón de 3-5 mg/Kg. En los primeros 111 casos de transplante se utilizó "precooling" o enfriamiento lento a través de la vena porta con Ringer lactato (300-700 cc según el volumen hepático) durante unos cinco minutos. La colocación de cánulas en aorta y cava infrarrenales permitió la perfusión aórtica de hígado y riñones, y la salida de sangre fuera del campo por la cava. Después de terminar el "precooling", se inició la perfusión de Eurocollins (aproximadamente unos 6 litros en adultos) por vía portal y aórtica simultáneamente, tras ligar la arteria y vena mesentérica superior. Se detuvo en ese momento el soporte anestesiológico. La utilización de solución de Belzer (UW, Universidad de Wisconsin) a partir del THO 112 se hizo sin "precooling", con unos dos litros por aorta y otros dos por porta en adultos. Durante la perfusión se liberaron los distintos ligamentos hepáticos, y después se seccionaron la aorta yuxtadiafragmática, la vena cava suprahepática con un parche de diafragma, se liberaron la cara posterior del hígado y la aorta hasta sobrepasar la arteria mesentérica, y se seccionó la cava infrahepática justo por encima de las venas renales, concluyéndose la hepatectomía.



### Preparación del injerto en banco

Una vez en el Hospital (si la extracción fue fuera del mismo), o en otro quirófano (si fue en el 12 de Octubre), se procedió a la disección minuciosa de las estructuras vasculobiliares, así como la búsqueda de defectos en las mismas para repararlos.

### Intervención en el receptor

Se utilizó una incisión subcostal bilateral con prolongación media en dirección craneal (en "Mercedes"). Se colocaron valvas tractoras subcostales para la preparación del campo, y tras la exploración abdominal, se inició la liberación del hilio hepático, aislando la vía biliar, arteria hepática y vena porta. Las dos primeras se ligaron y seccionaron para permitir un abordaje adecuado de la vena porta y facilitar la hepatectomía posteriormente. Después se liberaron la vena cava inferior infrahepática y suprahepática. Tras comprobar los efectos de la oclusión momentánea de estos vasos, se completa la hepatectomía, utilizando o no el bypass venoso parcial (se dejó de utilizar sistemáticamente en adultos en nuestro Centro a partir de finales de Noviembre de 1989, para hacerlo excepcionalmente) durante la fase anhepática.

La colocación del injerto comenzó por la vena cava

suprahepática, utilizando sutura continua irreabsorbible de 3/0. Después, la infrahepática con 5/0, y más tarde la portal con 7/0. Habitualmente después de terminar las anastomosis venosas se retiraron los clamps vasculares, con reperfusion hepática. La reconstrucción de la arteria hepática se hizo con hilo trenzado de 7/0 en puntos sueltos.

La reconstrucción de la vía biliar se hizo fundamentalmente con dos técnicas: la colédoco-coledocostomía y la hepático-yeyunostomía. Se utilizaron puntos entrecortados de sutura reabsorbible de 5/0.

Los drenajes fueron cerrados, de Jackson-Pratt, subfrénico derecho, subhepático y en celda esplénica.

#### 4-INMUNOSUPRESION

La terapia inmunosupresora utilizada fue la asociación de ciclosporina A, corticoides, y globulina antitimocítica (ATGAM) o azatioprina. La elección entre estos dos últimos fármacos dependió del número de plaquetas o de leucocitos circulantes y del estado funcional renal. En receptores con trombocitopenia, leucopenia y mala función renal se mantuvo la inmunosupresión sólo con ciclosporina y esteroides.

Con el restablecimiento del tránsito intestinal y el pinzamiento del tubo de Kehr (en los casos en que se colocó), la ciclosporina pasó a administrarse por vía oral.

Los niveles de ciclosporina en sangre se midieron por RIA.

A finales de 1989 se comenzó a utilizar la ciclosporina de forma más tardía, de manera que se eliminó su uso hasta 36 horas después de la cirugía en los casos con buena función renal, con la esperanza de reducir las alteraciones renales producidas por el fármaco y las complicaciones subsiguientes.

Los episodios de rechazo se trataron inicialmente con bolos de esteroides, y si la respuesta no era buena se utilizó ATGAM o OKT3 según los casos. Siempre se intentó la realización de biopsia hepática para la confirmación del diagnóstico clínico.

## 5-INMUNOPROFILAXIS

La profilaxis de la reinfección por HBV en estos enfermos se realizó mediante inmunización pasiva y activa.

Al comienzo del programa, hubo una primera etapa de un año en que se suministró una dosis de 20 mcg de vacuna derivada del plasma (Merck Sharp & Dohme) y 40 ml de gammaglobulina específica contra la hepatitis B (HBIG), administrada intravenosamente, en el período anhepático.

La segunda etapa fue hasta Mayo de 1988. En ella se desarrollaron dos protocolos diferentes: tres dosis de 40, 20 y 20 mcg de vacuna recombinante (Smith Kline & French) o tres dosis de 40, 40 y 40 mcg de la misma vacuna con una pauta de cero, uno y dos meses, comenzando, a ser posible, antes del trasplante.

La tercera etapa comenzó en Junio de 1988 y continúa en la

actualidad. Quedó establecido en tres dosis de 40 mcg de vacuna recombinante, antes del trasplante si era posible (De Juanes, 1989). Se administran dosis de refuerzo siempre que se considere necesario.

Los niveles de seroconversión, expresados en mUI/ml, en general resultaron bajos (40% en la segunda etapa (De Juanes)) en relación con poblaciones sanas, pero eran comparables con otros colectivos de inmunodeprimidos vacunados.

THO 1, THO 6 y THO 20 recibieron 40 ml de gammaglobulina intraoperatoria (THO 20 recibió además 5 ml en el primer, segundo y tercer días del postoperatorio). THO 1 y THO 6 se vacunaron con 20 mcg intraoperatorios. THO 20 con 40 mcg i/o y a tres, cuatro y cinco meses.

Posteriormente se dejó de administrar la gammaglobulina i/v intraoperatoria ante la presencia de problemas de anafilaxia en dos pacientes y la no demostrada eficacia de su utilización.

En THO 28 se administró una dosis intraoperatoria y 40 mcg a 1, 2 y 6 meses. De los restantes quince pacientes, cinco recibieron alguna dosis de vacuna preoperatoria (tres de ellos las tres dosis establecidas), seis se comenzaron a vacunar después del trasplante (uno de ellos tuvo una hepatitis fulminante) y cuatro no recibieron ninguna dosis (dos eran hepatitis fulminantes, otro murió a los 35 días de la intervención y el último se creyó que estaba vacunado, pues su pauta estaba establecida, pero no acudió, y se infectó con el HBV durante la espera del trasplante).

El último paciente de la serie (THO 144) recibió 10 ml de gammaglobulina intramuscular intraoperatoria (5 en fase anhepática y 5 al terminar la intervención), 5 ml a los seis días postrasplante y dosis adicionales siempre que el título de anti-HBs fuera igual o menor de 100 U, según nuevo protocolo de inmunoprofilaxis pasiva asociado a la activa que se aplica desde Junio de 1988.

#### 6-DETERMINACIONES ANALITICAS DE SEGUIMIENTO

Los estudios analíticos intra- y postoperatorios habituales se realizaron en el Laboratorio de Urgencias de Bioquímica y en el Laboratorio de Coagulación del Hospital 12 de Octubre.

##### -LABORATORIO DE BIOQUIMICA

Intraoperatoriamente se determinaron la glucosa (V.N.: 80-110 mg/ 100 ml), creatinina (V.N.: 0,5-1,3 mg/ 100 ml) y proteínas totales (V.N.: 6,5-7,9 g/ 100ml) mediante el RA-XT Autoanalyzer de Technicon, el calcio iónico con el Ica 2 (Ionized Calcium Analyzer) de Radiometer (Copenhague) (V.N.: 0,80-1,10 mmol/ l), el ion sodio y el potasio con el 614 Na/K Analyzer de Ciba-Corning (V.N.:  $\text{Na}^+$  137-147 mEq/l y  $\text{K}^+$  3,5-5 mEq/l) y el pH y gases arteriales y venosos con el 1306 pH/Blood gas analyzer de Allied Instrumentation Laboratory (V.N.: pH 7,37-7,47,  $\text{pCO}_2$

40-46 mmHg,  $pO_2$  96-108 mmHg,  $HCO_3^-$  23-25 mEq/l, exceso de base -3 a +3 mEq/l). La Hematología se determinó con el Analizador H1 de Technicon (V.N.: hemoglobina 12-17 g/100 ml (hombres), 11-15 g/ 100 ml (mujeres), hematocrito 40-54% (hombres), 34-47% (mujeres), leucocitos 5000-10000/  $mm^3$ , plaquetas 150000-350000/  $mm^3$ ).

En el postoperatorio (al principio dos veces al día, después una vez al día y posteriormente cada 2-3 días) y durante todo el seguimiento (semanal, quincenal, mensual, bimestral y trimestralmente según el tiempo de evolución desde el trasplante) se determinaron la glucosa, creatinina, albúmina (V.N.: 3,5-5 g/ 100 ml), proteínas totales, amilasa (V.N.: <200 mU/ml), LDH (V.N.: 130-500 mU/ml), FA (V.N.: 30-110 mU/ml), GGT (V.N.: 10-41 mU/ml), GOT (V.N.: 5-32 mU/ml), GPT (V.N.: 7-33 mU/ml) y bilirrubina (V.N.: 0,2-1mg/ 100 ml) con el Hitachi 704 Automatic Analyzer y las demás pruebas con los aparatos previamente mencionados.

#### -ESTUDIOS DE COAGULACION

Las pruebas de hemostasia que se realizaron habitualmente para valorar la coagulación de los pacientes fueron: tiempo de protrombina (TP) (V.N.: >85%), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) (V.N.: alargamiento <7 s), fibrinógeno plasmático (V.N.: 200-400 mg/ 100 ml) y recuento de plaquetas (V.N.: 150000-

350000/mm<sup>3</sup>). Se hicieron en diferentes tiempos en todos los pacientes (pre-, intra- y postoperatoriamente, y en todo el seguimiento), y constituyen el estudio básico de coagulación. A un número variable de enfermos y cuando las circunstancias lo requerían se les realizó también tiempo de trombina y reptilase, determinación de PDF y de dímeros D, tiempo de lisis de euglobulinas (Von Kaulla), dosificación factorial y determinación de antitrombina III.

El recuento de plaquetas se realizó con un contador automático H 6010 Technicon.

Para la determinación de fibrinógeno se usó una técnica de coagulación basada en el tiempo de trombina diluido <sup>33</sup>.

En la realización de los tiempos de protrombina, trombina, reptilase, determinación de PDF y antitrombina, se usaron reactivos de Diagnostica Stago (Asnibres, Francia). Para la determinación de TTPA se usó como reactivo al APTT de General Diagnostic (Organon Teknika Corporation, North Carolina, USA). La determinación de los factores II, V, VII, X, IX, XI, y XIII fue realizada por técnicas de coagulación en un trombo con reactivos carente de factor (American Dade, Aguada, Puerto Rico).

En todas las determinaciones se siguieron las instrucciones del laboratorio fabricante del reactivo y las técnicas que se emplearon en su realización fueron las descritas por Conard y col. <sup>39</sup> y Giddings y col. <sup>67</sup>.

#### -ESTUDIO DE MARCADORES DEL HBV

Se determinaron los marcadores virales preoperatoriamente y con una frecuencia de 1-3 meses durante el seguimiento.

#### Antígenos y anticuerpos en suero

-HBsAg. Se determinó por radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida tipo "sandwich" (AUSRIA, Laboratorios Abbott). Para ello se incubaron 200 mcl de suero con una esfera cubierta de anti-HBs, en placa de poliestireno. Tras 16 horas de incubación a temperatura ambiente, se lavó cada pocillo de la placa con agua destilada y, a continuación, se añadieron 200 mcl de anti-HBs marcado con  $I^{125}$ , incubándose nuevamente durante una hora a 45°C. Después se realizó otro lavado y las esferas se pasaron a un tubo, para contar la radiación gamma incorporada. Por cada 100 muestras se utilizaron 5 controles positivos (cuentas bajas). El valor se expresó en cuentas por minuto (cpm) y el límite entre positivo y negativo se calculó multiplicando la media de los controles negativos por 2,1.

-HBeAg. La determinación se hizo por radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida tipo "sandwich" (Abbott HBe). Se incubaron 200 mcl de suero con una esfera de poliestireno cubierta de anti-HBe durante 20 horas a temperatura ambiente. Después se lavó añadiéndose 200 mcl de anti-HBe marcado con  $I^{125}$ , y se incubó



durante 3 horas a 45°C. Tras un nuevo lavado se contó la radiación gamma, utilizando controles positivos (cuentas altas) y negativos (cuentas bajas). El valor límite se calculó multiplicando por 2,1 la media aritmética de los controles negativos, siendo positivos todos los valores superiores al mismo.

-Anti-HBs. Se determinó, igualmente, por radioinmunoensayo en fase sólida tipo "sandwich" (AUSAB, Laboratorios Abbott). Para ello se incubaron 200 mcl de suero con una esfera de poliestireno cubierta de HBsAg durante 20 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se lavó con agua destilada y se añadieron 200 mcl de HBsAg marcado con  $I^{125}$  incubándose durante 4 horas a temperatura ambiente. Después se lavaron las esferas y se realizó el cómputo empleando también controles positivos (cuentas altas) y negativos (cuentas bajas). El valor límite se calculó multiplicando 2,1 por la media aritmética de los controles negativos. Los valores superiores a este límite se consideraron positivos.

-Anti-HBe. Se determinó mediante radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida de tipo competitivo (Abbott HBe). Para ello se incubaron 100 mcl de suero con 100 mcl de una solución HBeAg positiva con una esfera cubierta de anti-HBe durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de lavar, se añadieron 200 mcl de anti-HBe- $I^{125}$  y se incubaron durante 3 horas a 45°C. Tras nuevo lavado de las esferas se contó la radiación gamma, utilizando controles positivos (cuentas bajas) y negativos (cuentas altas).

El valor límite se calculó dividiendo por dos la suma de las medias aritméticas de los controles positivos y negativos. Los valores inferiores al obtenido fueron positivos.

-Anti-HBc. Se realizó por radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida de tipo competitivo (CORAB, Laboratorios Abbott). Se incubaron 100 mcl de suero con 100 mcl de anti-HBc-I<sup>125</sup> con una esfera de poliestireno cubierta de HBcAg, durante 20 horas a temperatura ambiente. Después se lavó y se detectó cuantitativamente la radiación gamma, utilizando también controles positivos (bajas cuentas) y negativos (cuentas elevadas). El valor límite se calculó sumando la media de los controles positivos y negativos y dividiendo el total por dos. Los valores inferiores a éste fueron positivos.

#### HBV-DNA en suero

Se determinó por "dot blot hybridization". Para ello se utilizó el plásmido pBH 20-HBV cedido por el Dr. J. Monjardino del Royal Free Hospital de Londres al Laboratorio de Digestivo de la Fundación Jiménez Díaz.

La bacteria portadora del plásmido (E.coli cepa K12, HB 101) se cultivó en un medio con tetraciclina (el plásmido confiere resistencia a este antibiótico). Cuando alcanzó la densidad celular apropiada se añadió cloranfenicol, que inhibe el crecimiento bacteriano, pero el plásmido continuó multiplicándose y aumentando el número de copias por bacteria.

El cultivo obtenido se centrifugó a 8000 r.p.m. a 4°C, durante 10 minutos (Rotor JA-14, Beckman). El preparado se suspendió de nuevo y se trató con Triton X-100 y lisozima, que rompen la pared bacteriana y liberan el plásmido. Se añadió fenol para eliminar las proteínas. El DNA contenido en la fase acuosa se precipitó con dos volúmenes de etanol a -20°C. Se centrifugó otra vez, y se volvió a suspender ultracentrifugándose en un gradiente de cloruro de cesio ( $\text{Cl}_2\text{Cs}$ ) y bromuro de etidio para separar el plásmido del DNA bacteriano. En el tubo se visualizaron, con luz ultravioleta, dos bandas de DNA, extrayéndose la inferior, que corresponde al plásmido.

El HBV-DNA, clonado en el plásmido pBH20-HBV con la endonucleasa de restricción Eco RI, se separó del mismo tratándole con esta misma enzima. Mediante electroforesis en agarosa de bajo punto de fusión, se separó la banda que corresponde al genoma completo del HBV. Posteriormente el HBV-DNA se marcó con  $\text{P}^{32}$  por el método "nick-translation".

Del suero problema, se centrifugaron 250 mcl sobre 600 mcl de sacarosa al 30% a 25000 r.p.m. (Rotor tipo 25, Beckman), durante 4 horas y media, a 4°C. El preparado se suspendió nuevamente y se trató con pronasa y SDS (lauril sulfato sódico) para liberar el HBV-DNA. A continuación, se extrajo con fenol y se tomó la fase acuosa. El DNA contenido en ésta se desnaturalizó con NaOH y se neutralizó después con  $\text{ClH}$ . La muestra se aplicó a un filtro de nitrocelulosa y se procedió a la hibridación, radioactivamente (HBV-DNA- $\text{P}^{32}$ ).

Tras varios lavados, para eliminar la radioactividad no incorporada, el filtro se reveló por autorradiografía a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante un tiempo mínimo de 24 horas.

Se emplearon controles positivos y negativos, considerándose positivos aquellos sueros que impresionaron la placa.

#### HBV-DNA en células mononucleares de sangre periférica (CMSP)

Se aislaron las células mononucleares tras centrifugación de 20 ml de sangre heparinizada por el método descrito por Böyum (B, 1974). Tras dos lavados de CMSP con medio de cultivo RPMI-1640, se lisaron las CMSP con proteinasa K (concentración final: 1 mg/ml) y SDS al 25% a  $37^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Se extrajo el DNA dos veces con fenol:cloroformo:isoamilalcohol (25:24:1) y una vez con eter y se recogió mediante precipitación con alcohol. Tras centrifugación, los ácidos nucleicos se disolvieron en 1xTE buffer (Tris/ClH 10 mM, pH 7.5, EDTA 10 mM). La detección de HBV-DNA se realizó por hibridación dot-blot usando 5  $\mu\text{g}$  del DNA total.

#### HBV-DNA en biopsia hepática

Se detectó mediante la técnica descrita por Monjardino y col., con digestión mediante colagenasa de las biopsias para disgregar los hepatocitos. Estos se digieren a su vez con proteinasa K (concentración final 1 mg/ml) y SDS al 25%. Tras

incubar 24 horas a 37°C, se extrae con fenol:cloroformo (1:1) y la fase acuosa se precipita con etanol. El DNA total se divide en dos alícuotas, una de las cuales se digiere con la endonucleasa de restricción Hind III, para la que no hay diana en el genoma del HBV. Las muestras digeridas y sin digerir son sometidas a una electroforesis en agarosa al 1% transfiriéndose posteriormente a un filtro de nitrocelulosa por el método de Southern. Los filtros se incuban con HBV-DNA-P<sup>32</sup> (10<sup>7</sup> c.p.m. por filtro) revelándose por autorradiografía a -70°C.

#### -ESTUDIO DE MARCADORES DEL HDV

##### Determinación de anti-Delta

Se realizó mediante radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida, de tipo competitivo (Abbott anti-Delta, Laboratorios Abbott). Se incubaron 100 mcl de anti-Delta-I<sup>125</sup> y una esfera de poliestireno recubierta con HDag (obtenido de marmota infectada), durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación del lavado, se midió la radiactividad incorporada con un contador gamma. El valor límite se calculó sumando la media de los controles negativos, multiplicada por 0,4 y la media de los controles positivos, multiplicada por 0,6. Valores inferiores a éste se consideraron positivos.

HDV-RNA en suero

El HDV-RNA en suero se determinó por "slot-blot hybridization". Se digirieron 50 mcl de suero con proteinasa K (10 mg /ml) y SDS 10% durante 40 minutos a 37°C. Tras dos extracciones con fenol:cloroformo (24:1) y otras dos con éter, se precipitaron los ácidos nucleicos con acetato de amonio 2M y etanol durante una noche a -20°C. Tras centrifugación durante 10 minutos, se redisolvió la pastilla en 10 mcl de ácido aurintricarboxílico 10 $\mu$ M, 10 mcl de glioxal 6M y 20 mcl de 20x SSC (1x SSC: NaCl 0,15 M, citrato tri-sódico 0,015M). Las muestras se incubaron a 50°C durante 20 minutos y se fijaron a una membrana de nylon (Zeta-Probe, Bio-Rad Laboratories, Richmond) a 80°C durante una hora. Dos copias del genoma del HDV clonado en el plásmido recombinante pGBD3 (cedido por el Dr. J. Taylor, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia) se marcaron por la actividad de la RNA polimerasa T7 (Promega-Biotec, Madison, WI) siguiendo las instrucciones del fabricante (actividad específica de 4-8x10<sup>7</sup> cpm por  $\mu$ g de DNA). La membrana se hibridizó con el HDV-RNA obtenida a 55°C durante 48 horas. Finalmente, se lavó la membrana tres veces en 2xSSC, SDS 0,1% durante 15 minutos cada vez a temperatura ambiente, y dos veces en 0,1xSSC, SDS 0,1% durante 15 minutos cada a 65°C. Se secó la membrana y se autorradiografió a -70°C durante 4-7 días. El límite de detección fue menor de 0,1 pg de HDV-DNA clonado determinado por diluciones seriadas de HDV-RNA de concentración

conocida.

## 9-ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

No se siguió un protocolo estricto de obtención de biopsias hepáticas, al igual que en algunos otros centros, sino que se realizaron siempre que la situación clínica de los pacientes parecía indicar su necesidad. Sin embargo, en muchos casos se intentó conseguir una muestra durante la segunda semana del postoperatorio independientemente de la evolución clínica, como medida de control histológico.

Se intentó la realización de necropsia en todos los casos posibles.

Para el procesamiento histológico, los fragmentos tisulares biópsicos y autópsicos se fijaron en formol tamponado al 10%, y fueron incluidos en parafina y posteriormente cortados a 4  $\mu$ m. Los cortes se tiñeron con hematoxilina-eosina (H-E), tricrómico de Masson, Wilder para reticulina, PAS previa digestión por diastasa, azul de prusia de Perls para demostración de pigmentos férricos, orceína modificada de Shikata, para demostración de apoproteína cúprica y rodanina para demostración de cobre <sup>159</sup>.

El diagnóstico de rechazo agudo <sup>196</sup> se hizo si estaba presente la triada de infiltrado portal mixto linfocítico-polimorfonuclear, lesión de ductos biliares y endotelitis venosa, o en ausencia de endotelitis, si había infiltrado mixto y lesión de más del 50% de los ductos biliares. La gradación del mismo se

hizo de la siguiente manera:

-compatible con rechazo: infiltrado portal linfocitario o mixto, sin endotelitis y con menos del 50% de ductos biliares lesionados.

-rechazo agudo grado I: como el anterior, pero con endotelitis.

-rechazo agudo grado II: infiltrado portal mixto o linfocitario, más del 50% de ductos biliares lesionados, con o sin endotelitis.

-rechazo agudo grado III: rechazo agudo con arteritis, escasez de ductos biliares, o balonización hepatocelular central con "drop-out" confluyente de hepatocitos.

El rechazo crónico está caracterizado <sup>157</sup> por engrosamiento obliterativo de la íntima de las arterias, gran reducción del número de ductos biliares, fibrosis portal y en puentes, e intensa colestasis celular y canalicular (siendo específicos tan sólo los dos primeros hallazgos).

#### 10-ESTUDIO INMUNOLOGICO

El estudio inmunológico se hizo con vistas a la realización de estudios retrospectivos, sin que diera lugar a la selección de donantes o receptores para el trasplante.

Se realizó tipaje de moléculas HLA tipo I (-A, -B, -C) y II (-DR, -DQ) por una técnica de microlinfocitotoxicidad en dos



pasos <sup>133</sup> en linfocitos T o B <sup>43</sup>, respectivamente, usando aloantisueros del VIII y IX International Histocompatibility Workshop.

#### 11-ESTUDIO ESTADISTICO

Se presentan los resultados de supervivencia mediante curvas por el método actuarial de Kaplan-Meier, y los tests empleados para comparación de las curvas son el de Mantel-Cox y el Wilcoxon-Breslow. Los datos fueron procesados en el Departamento de Bioestadística de la Clínica Puerta de Hierro mediante un ordenador (Digital) MICROVAX-II. El programa empleado es el P1L del paquete estadístico BMDP.

La valoración comparativa de las tasas de rechazo, se llevó a cabo con un test de valoración de diferencia de proporciones.

R E S U L T A D O S

En las páginas siguientes veremos cuál fue la evolución de los pacientes desde el trasplante, uno por uno, y la de sus marcadores virales, así como la respuesta a la inmunoprofilaxis y los antivirales utilizados, los resultados globales de morbilidad, recidiva de infección y estudios de histocompatibilidad.

#### 1-EVOLUCION INDIVIDUAL DE LOS PACIENTES

-Paciente nº1 (THO 1, 22-4-86). Su evolución postoperatoria inmediata fue buena, permitiendo la extubación a las 48 horas del ingreso en UCI, con hemodinámica mantenida aunque con tendencia a la hipertensión arterial y buena función renal (trasplantado). Las transaminasas (figura 5, página 169) experimentaron un ascenso progresivo durante los cuatro primeros días, llegando la GOT a 1680 y la GPT a 2970, y disminuyeron francamente tras choque esteroideo. Le fue realizada una toracocentesis evacuadora de 700 cc el 4º día postrasplante, al mismo tiempo que la radiografía de tórax mostraba un infiltrado intersticial bilateral, que evolucionó hasta presentar una condensación basal derecha el 12º día, que se acompañó de fiebre importante (aunque coincidió con la presencia de un seroma en la herida laparotómica, y desapareció con la evacuación de éste). El sexto día de postoperatorio, con la mejoría del perfil hepático tras los corticoides, y cuando su coagulación lo permitió, se le realizó una biopsia hepática que no mostró signos de rechazo. El

## THO 1 BIOQUIMICA POSTOPERATORIA INMEDIATA

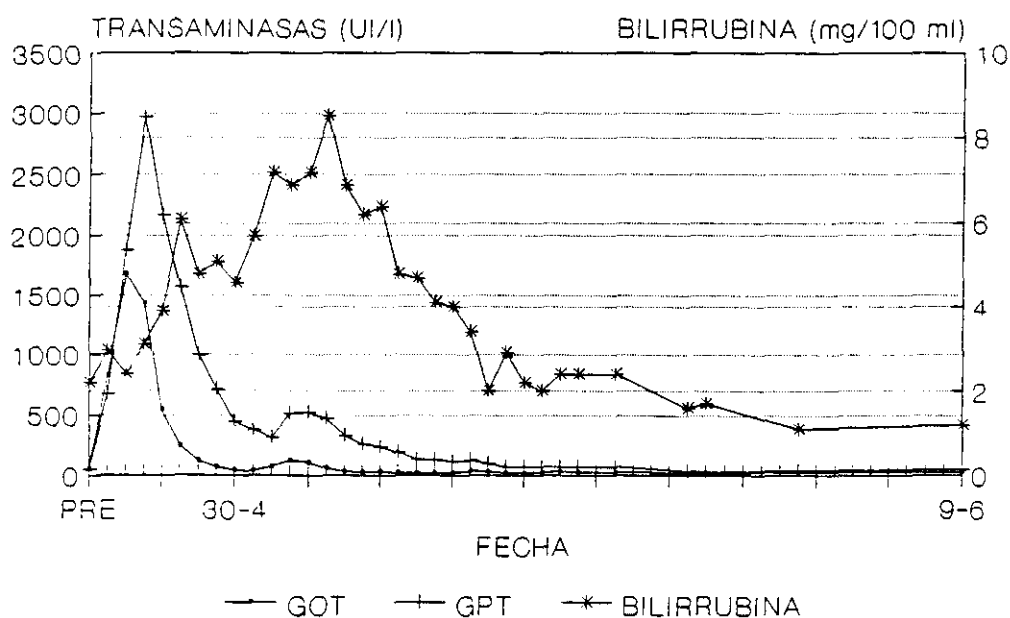


Figura 5: Evolución de los niveles de transaminasas (GOT y GPT) y bilirrubina en el postoperatorio del primer trasplante (THO 1). La elevación de enzimas inicial desapareció tras bolos de corticoides. La biopsia del día 16 postrasplante, coincidiendo con la retirada del tubo de Kehr y un alto nivel de bilirrubina, fue informada de colestasis inespecífica.

día 16º se le retiró el drenaje de Kehr tras comprobación radiológica de ausencia de problemas en la vía biliar. Comenzó a presentar dolor abdominal progresivo, con distensión y reacción peritoneal, lo que llevó a la instalación de un nuevo tubo en "T". La biopsia realizada en la fecha de la retirada del primer tubo se informó como de colestasis inespecífica. La evolución posterior hasta su alta el 16 de Junio fue sin problemas.

El paciente falleció el 15-8-86, a casi cuatro meses de la intervención, por metástasis de su hepatocarcinoma original. En la pieza de hepatectomía total se había comprobado invasión tumoral de venas portales y suprahepáticas, con ausencia de metástasis ganglionares en el hilio.

-Paciente nº2 (THO 6, 9-8-86). En este caso, la diferencia de tamaño a favor del hígado del donante, supuso problemas técnicos, dificultando las anastomosis y prolongando el tiempo de isquemia caliente (100'), y haciendo más difícil el cierre parietoabdominal (se utilizaron mallas protésicas en aponeurosis y cierre cutáneo). Además, la coagulopatía intraoperatoria hizo que aumentaran los requerimientos sanguíneos en gran medida (151 U de concentrado de hematíes, 144 de plasma, 14 de plaquetas y 24 de crioprecipitados). El paciente recuperó conciencia ya al ingreso en UCI, pero presentó disfunción del injerto, con alteraciones bioquímicas (elevación de enzimas y bilirrubina)(figura 6, página 171), ausencia de producción de bilis y deterioro de función pulmonar por aumento del gradiente.

## BIOQUIMICA POSTOPERATORIA THO 6

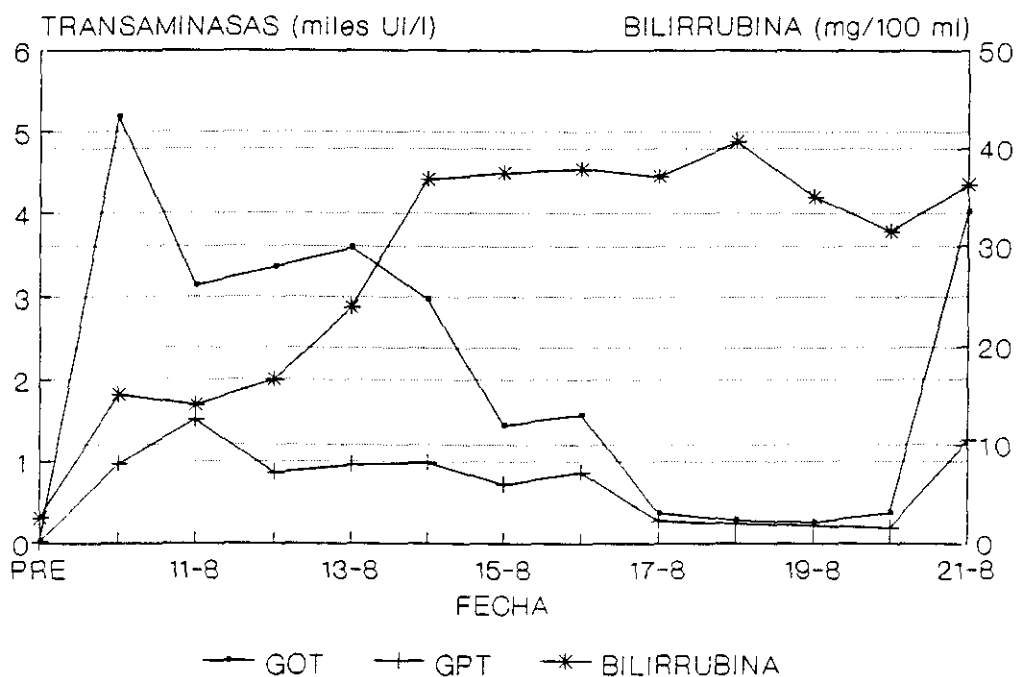


Figura 6: Evolución de los niveles de GOT, GPT y bilirrubina en el segundo trasplante de la serie (sexto del Hospital 12 de Octubre). Las transaminasas, inicialmente muy altas, muestran una disminución posterior hasta niveles normales. Sin embargo, la bilirrubina, debido al mal funcionamiento hepático, va aumentando progresivamente, hasta superar los 30 mg/100 ml, conservándose estos valores hasta el fallecimiento.

También sufrió la función renal, requiriendo diálisis.

El 12-8-86 fue reintervenido, con la intención de ser retrasplantado, pero no se sustituyó el injerto por no ser tampoco de tamaño adecuado el nuevo órgano y no ser malo el aspecto del órgano tras la descompresión, mejorando también la función respiratoria y comenzando a producir bilis. Se realizó esplenectomía y limpieza de hemoperitoneo (aproximadamente 2 litros de coágulos). La laparotomía se cerró mediante colgajos dérmicos, pues el intento de cierre producía signos de compromiso respiratorio y renal.

Tras la segunda intervención no recuperó conciencia (mostrando enlentecimiento difuso en el EEG), ni eliminó bilis por el Kehr. Necesitó ultrafiltración y diálisis, y desarrolló anasarca. La coagulopatía (figura 7, página 173) llevó a una diátesis hemorrágica con HDA, sangrado por herida quirúrgica, etc. Murió por fallo multisistémico el 22-8-86.

-Paciente nº3 (THO 20/49, 24-10-87/14-7-88). Despertó a las dos horas de su ingreso en Intensivos. Leve tendencia a la hipertensión arterial. Destacó bradicardia mantenida desde el comienzo de la perfusión de ciclosporina en UCI. Autoextubación el 29-10-87, bien tolerada. Derrame pleural bilateral, masivo en el hemitórax derecho (precisó toracocentesis). Los niveles de enzimas hepáticos (figura 8, página 174) fueron disminuyendo progresivamente y su coagulación mejorando durante su estancia en UCI.

# POSTOPERATORIO THO 6

## COAGULACION

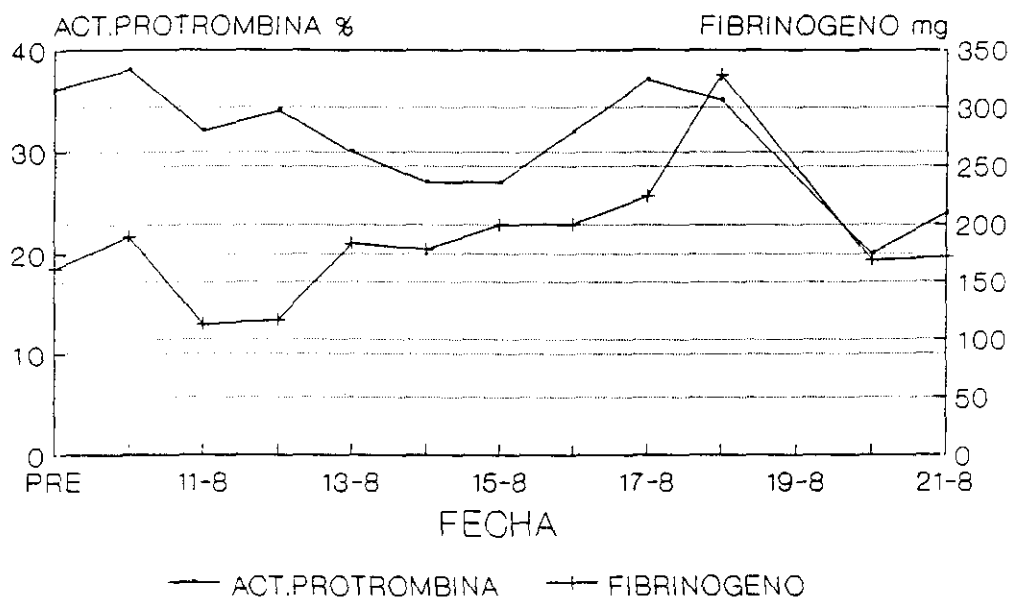


Figura 7: Se observan la evolución del nivel de actividad de protrombina y fibrinógeno a lo largo del postoperatorio de THO 6. En ningún momento alcanzó una actividad de protrombina normal, siendo ésta siempre menor del 40%.



# POSTOPERATORIO THO 20

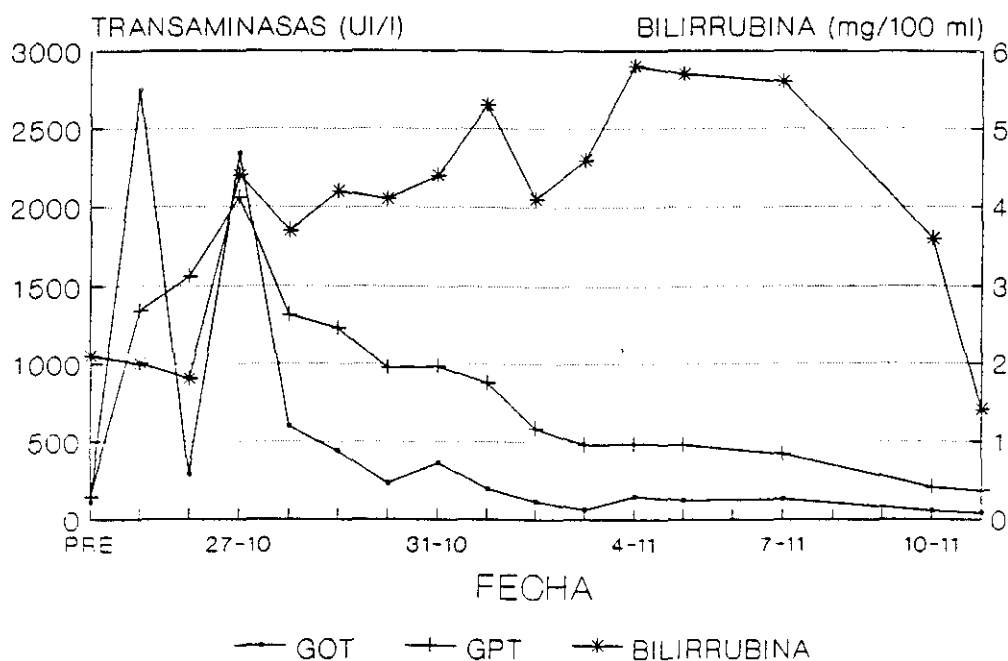


Figura 8: Evolución de los niveles de transaminasas y bilirrubina en el postoperatorio de THO 20. A pesar de la disminución de transaminasas después de la elevación inicial, se observa una bilirrubina mantenidamente elevada hasta prácticamente el alta. La biopsia del día 11 postrasplante se informó como de hepatotoxicidad o isquemia hepática. Sin embargo, al alta, los niveles de enzimas ( LDH 150, GOT 44, GPT 185, FA 152, GGT 165) y bilirrubina (1,4 mg%) eran prácticamente normales.

La biopsia realizada el 11º día se interpretó como de hepatotoxicidad o isquemia hepática. En la Eco-Doppler no se vió la arteria hepática. En aquel momento la GOT era de 149 U, GPT 485 y bilirrubina 5,7 mg. Seis días más tarde se fue de alta con 1,4 mg de bilirrubina, 44 de GOT y 185 de GPT.

En una biopsia de mediados de Diciembre se observaron infiltrados portales leves inespecíficos y colestasis. En el seguimiento (figura 9, página 176) la bilirrubina se mantuvo entre 2 y 4 mg desde Noviembre a Enero, y las transaminasas, fosfatasa alcalina y GGT comenzaron a elevarse a partir de Diciembre.

Reingresó el 1-2-88, comprobándose en el HIDA-Tc<sup>99</sup> importante alteración de la perfusión hepática y en la arteriografía obstrucción de la arteria hepática a nivel de la anastomosis, existiendo poca irrigación del hígado por vía colateral. La TAC mostró ascitis perihepática, dilatación de la vía biliar en lóbulo hepático izquierdo, e infartos en dicha localización. La biopsia del 5-2-88, día 100, se informó como cambios inespecíficos, con macrófagos espumosos (signo de posible evolución a rechazo crónico), sin evidencia de necrosis isquémicas a pesar de la trombosis. Una biopsia de 14 días más tarde se describió con infiltrados inflamatorios portales y lesiones ductales (menos del 50% de los ductos), sin cambios atribuibles a la trombosis arterial, sugestiva de rechazo crónico. Durante este ingreso, presentó una insuficiencia renal que requirió tratamiento por Nefrología, alcanzando niveles de

# EVOLUCION POSTRASPLANTE

## NOV-87/JUL-88

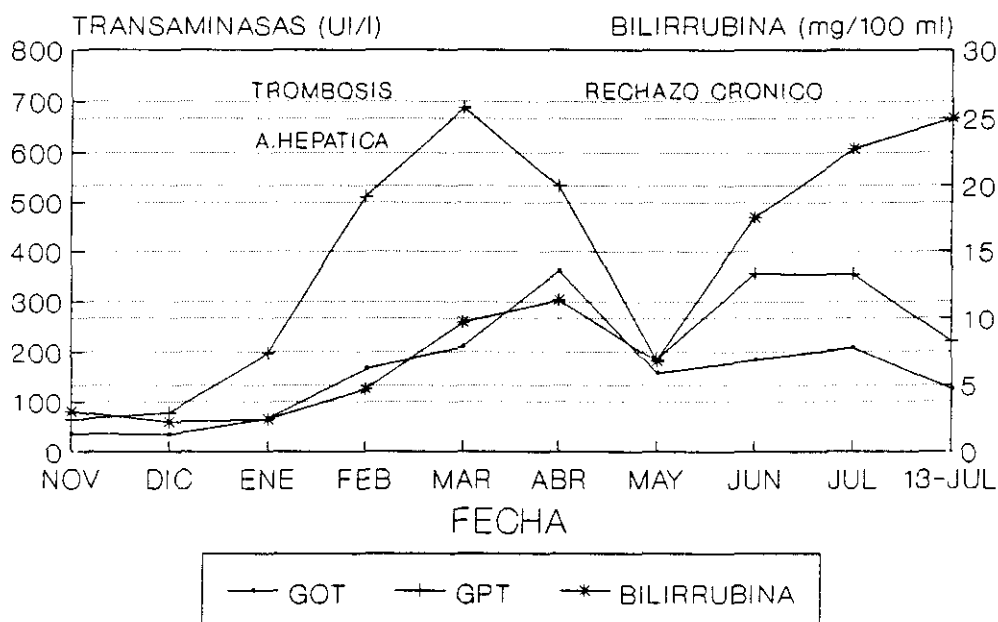


Figura 9: En esta gráfica se ilustra la evolución de GOT, GPT y bilirrubina en el seguimiento de THO 20 hasta el retrasplante. Hay una clara elevación de los valores durante los primeros meses de 1988. Reingresado en Febrero, se comprobó obstrucción de la arteria hepática a nivel de la anastomosis, en la arteriografía. La biopsia hepática se informó como cambios inespecíficos y aparición de macrófagos espumosos (día 100). Dos semanas más tarde se repitió y no aparecían signos de isquemia, pero era sugestiva de rechazo crónico. El día 164 se comprobó isquemia, rechazo crónico y colestasis intensa.

creatinina de 7 mg.

En Febrero se positivizaron el HBV-DNA y el HDV-RNA y comenzó a ser tratado con interferón.

La biopsia del día 164 mostró isquemia, rechazo crónico y colestasis intensa.

Fue retrasplantado el 14-7-88. El estudio de la pieza resecada demostró rechazo crónico e isquemia. Presentó importante coagulopatía durante la intervención, transfundiéndosele 24 U de concentrado, 27 de plasma, 20 de plaquetas y 30 de crioprecipitados. En la UCI permanecía con tendencia a la HTA, oligoanuria y coagulación alterada con sangrado por sonda nasogástrica. Recuperó la conciencia, respondiendo a las preguntas de forma coherente, pero el día 15 estaba estuporoso, con apertura de ojos al estímulo verbal, con movimientos clónicos e involuntarios de extremidades. El 22-7-88 fue reintubado, tras deterioro gasométrico y de conciencia. Presentó un cuadro de hipotensión con midriasis bilateral, decidiéndose laparotomía exploradora. En ella se apreció pancreatitis necrohemorrágica, con gran cantidad de esfacelos y necrosis de colon. Se realizó limpieza de cavidad abdominal, colectomía y colocación de drenajes. Falleció el 24-7-88. En la figura 10 (página 178) se ilustra la evolución enzimática y de bilirrubina en el postoperatorio del retrasplante.

-Paciente nº4 (THO 28, 15-2-88). Recuperó plenamente conciencia a las 4 horas del ingreso en Intensivos. Se extubó a

# POSTOPERATORIO RETRASPLANTE THO 49

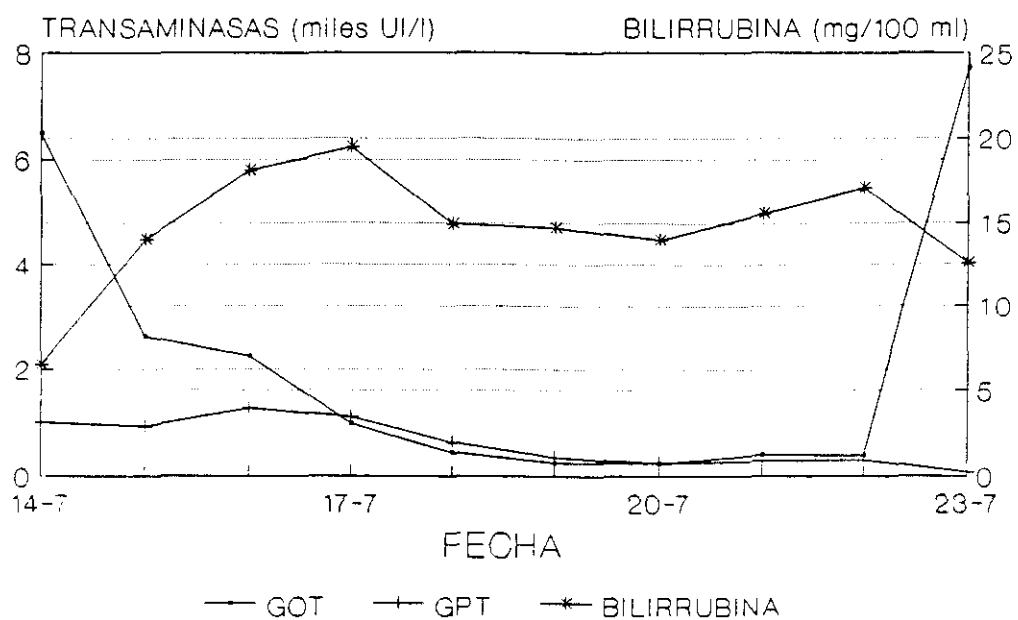


Figura 10: Evolución de los niveles de GOT, GPT y bilirrubina en el postoperatorio del retrasplante de THO 20 (THO 49). Hay un aumento de la bilirrubina que en ningún momento se llega a normalizar. Sin embargo, las transaminasas se mantienen en niveles prácticamente normales hasta el final.

las 24 horas de su ingreso en UCI. Derrame pleural derecho y atelectasia basal izquierda. La evolución del injerto fue buena, con normalización del perfil hepático (figura 11, página 180) y la coagulación en pocos días (excepto por la presencia de trombopenia que obligó a la retirada de ATGAM). La biopsia del 10º día fue de rechazo grado I, con la triada diagnóstica, pero con cambios de grado mínimo, por lo que no fue tratada, con buena evolución. A los dos meses del trasplante la biopsia fue normal. Desde entonces, la paciente está asintomática y los análisis (figura 12, página 181) son normales, siendo la última biopsia (21-2-90) de fibrosis portal leve. Perdió el HBsAg a los 28 meses del trasplante, presentando anti-HBs.

-Paciente nº5 (THO 30, 24-2-88). Recuperó conciencia a las pocas horas de su ingreso en UCI y no presentó trastornos neurológicos durante su estancia. La función hepática fue mejorando progresivamente (figura 13, página 182), con disminución de los niveles de enzimas y bilirrubina. La coagulación fue buena, con trombopenia moderada que no impidió la asociación de ATGAM a la ciclosporina y corticoides. Tendencia a la hipertensión arterial, fácilmente controlable. Se extubó a las 20 horas de su ingreso, siendo su estancia en Intensivos de 5 días.

El séptimo día se le realizó una biopsia informada como rechazo agudo grado I, que fue tratado con bolos de esteroides, con buena respuesta. Fue dado de alta a los 23 días del

## EVOLUCION BIOQUIMICA THO 28 POSTOPERATORIO INMEDIATO

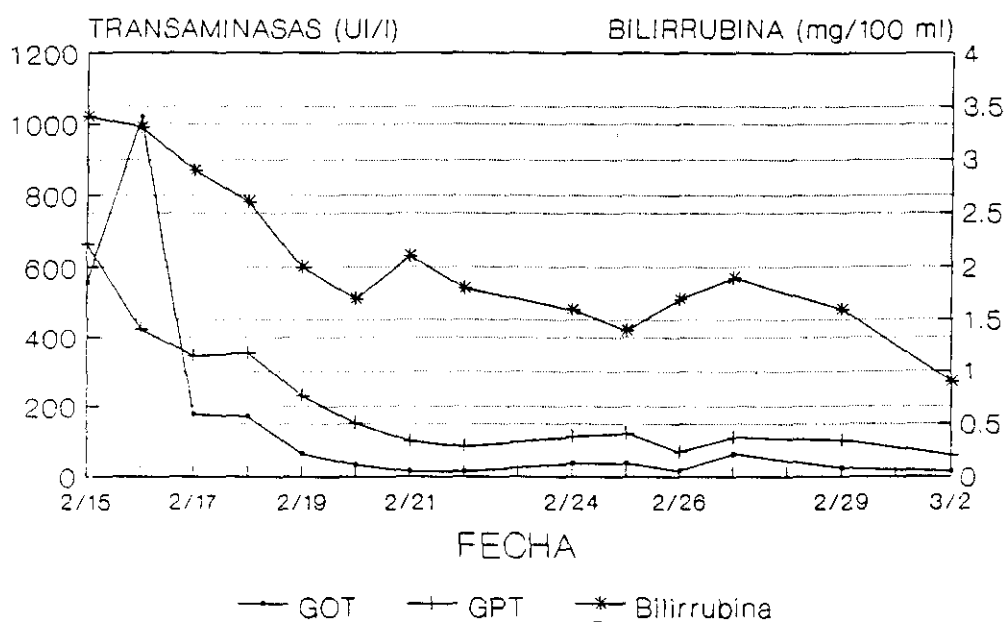


Figura 11: Bioquímica postoperatoria de THO 28. Se observa una reducción progresiva de bilirrubina, GOT y GPT. La biosia del día 10 se informó como rechazo agudo grado I. Evolucionó bien sin tratamiento.

# EVOLUCION BIOQUIMICA THO 28 SEGUIMIENTO

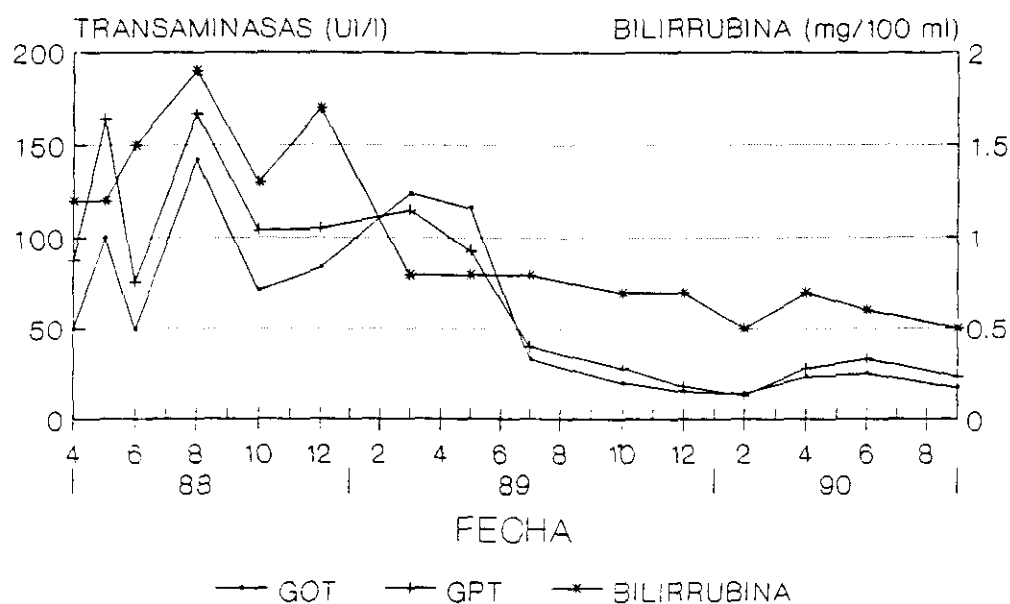


Figura 12: Ilustración de la evolución bioquímica de THO 28 en el seguimiento. La biopsia a los dos meses del trasplante (Abril-88) se informó como normal. La última, de Febrero de 1990 mostraba fibrosis portal leve.



# POSTOPERATORIO THO 30

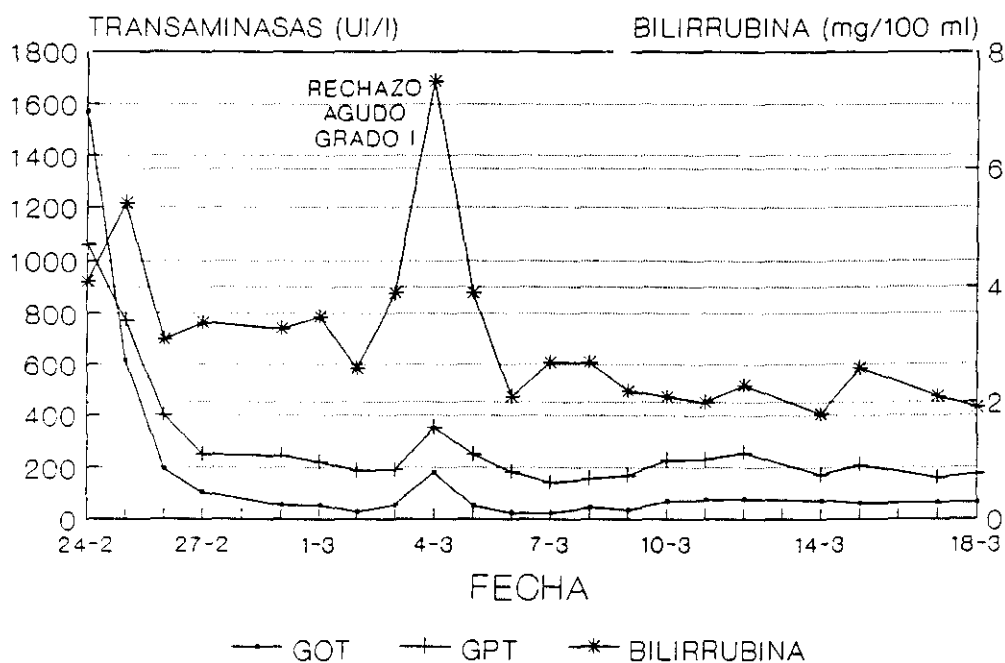


Figura 13: Postoperatorio inmediato de THO 30, con buena evolución bioquímica hasta la elevación de un rechazo de grado I que regresa rápidamente.

trasplante.

A los 41 días se biopsió, por elevación enzimática, observándose inclusiones de CMV en hepatocitos, por lo que se redujo la inmunosupresión, con evidente mejoría del paciente (figura 14, página 184).

A los 70 días del trasplante tuvo un rechazo agudo de grado II, que respondió adecuadamente al tratamiento esteroideo.

En Junio reingresó para retirársele el tubo de Kehr, siendo la biopsia normal. Dos meses más tarde (finales de Julio), presentó una discreta elevación de enzimas, siendo la biopsia de mínimo infiltrado inflamatorio, sugestivo de hepatitis viral. El paciente estaba asintomático, pero había seroconvertido el HBsAg dos meses antes y presentaba HBV-DNA en suero, linfocitos y biopsia hepática.

Permaneció asintomático durante los siguientes meses, con bilirrubina normal y ligeras elevaciones enzimáticas, hasta que en Junio de 1989 reingresó con bilirrubina de 7,7 mg, GPT 300, y GOT 222. El CEA y la alfa-fetoproteína eran normales. Presentó un cuadro respiratorio con tos y febrícula. La broncoscopia no fue diagnóstica y los cultivos de las muestras obtenidas fueron negativos. En la TAC se vió una lesión cavitada en pulmón derecho. Desarrolló un derrame pleural que requirió colocación de drenaje por toracostomía (13-7-89), con producción de unos 600 cc diarios de un líquido cuyo cultivo fue estéril. La situación general se fue deteriorando, desarrollando oliguria el 18-7-89, encefalopatía hepática el 19-7-89, con HDA en posos de café por

# SEGUIMIENTO THO 30

## MAR-88/JUL-89

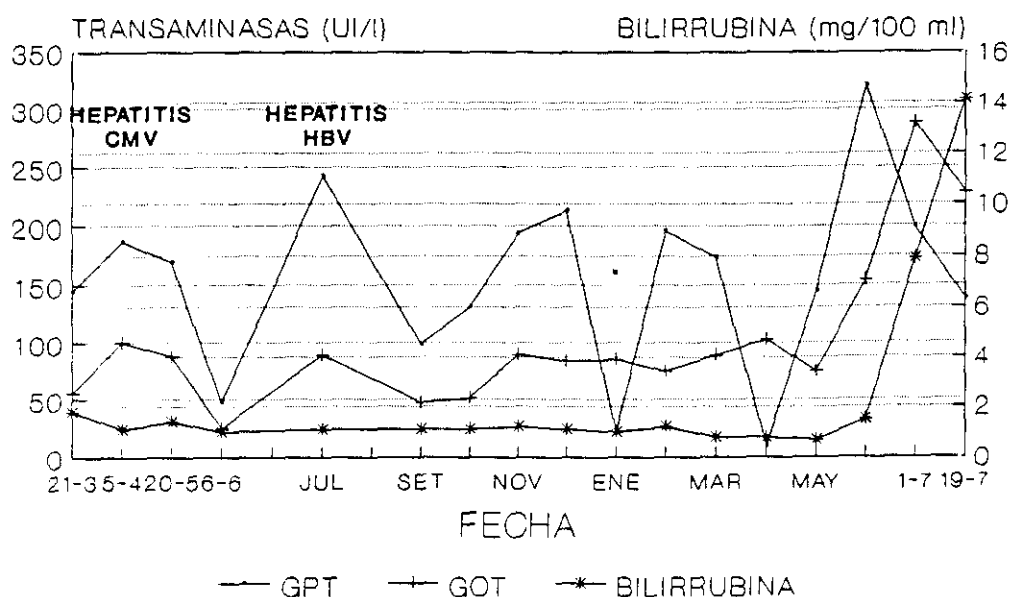


Figura 14: Niveles de GOT, GPT y bilirrubina durante el seguimiento de THO 30. El día 41 postrasplante presenta una hepatitis por CMV que evoluciona satisfactoriamente. Una biopsia de Junio es informada como normal, pero a finales de Junio se realiza otra que es sugestiva de hepatitis. Desde entonces, la evolución bioquímica muestra varios altibajos hasta empeorar claramente desde Mayo de 1989 hasta la muerte en Julio por fallo hepático tras recidiva de hepatitis y desarrollo de cirrosis.

SNG, y cuadro respiratorio compatible con aspiración, con parada respiratoria, siendo ingresando en UCI. Falleció el 21-7-89.

El paciente presentaba una cirrosis macro-micronodular. En la necropsia se comprobó una caverna tuberculosa (con BAAR+) en el lóbulo superior del pulmón derecho, y derrame pleural bilateral serohemático.

-Paciente nº6 (THO 38, 13-4-88). Despertó aproximadamente a la hora de su ingreso en UCI. A las 12 horas fue extubado. Presentó tendencia a la hipertensión, y extrasístoles que cedieron al disminuir el ritmo de perfusión de ciclosporina. El 15-4-88 fue reintubado de nuevo por deterioro gasométrico debido en gran parte a sobrecarga hídrica, pudiendo extubarse el 18-4-88. Los enzimas hepáticos (figura 15, página 186) sufrieron una elevación importante hasta llegar a cifras máximas entre los días 16 y 17-4 (GOT 3860, GPT 3315), para ir disminuyendo posteriormente. La bilirrubina fue aumentando progresivamente llegando a ser superior a 20 mg, y la biopsia del 8º día mostró colestasis intensa sin signos de rechazo. El HIDA era de perfusión normal con alteración de la función hepatocelular con deficiente captación y sin actividad intestinal durante todo el tiempo del estudio.

A las dos semanas de la intervención presentó HDA con abundantes melenas, comprobándose en la endoscopia un ulcus de neoboca (Billroth II), con coágulo y sin sangrado activo en el momento de la exploración. Requirió aporte de sangre y plasma,

# EVOLUCION BIOQUIMICA THO 38

## ABRIL-MAYO 1988

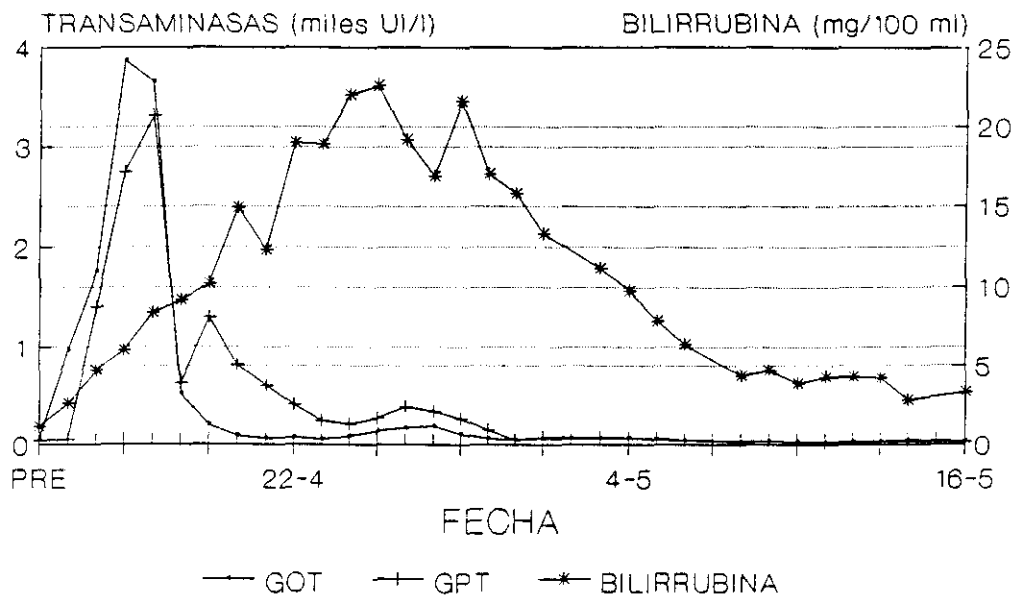


Figura 15: Bioquímica postoperatoria de THO 38. Tras la elevación inicial de enzimas, se ve una disminución hasta niveles normales, persistiendo bilirrubina alta. La biopsia del día 8 mostraba colestasis, sin signos de rechazo.

siendo tratado conservadoramente. Mientras tanto, habían mejorado las imágenes del HIDA, observándose una eliminación escasa pero evidente. A los 15 días del primer episodio hemorrágico tuvo otro con hematemesis y melenas, viéndose un ulcus en asa aferente en vías de cicatrización (con coágulo antiguo en el fondo), sin signos de sangrado reciente. La evolución posterior fue buena, siendo dado de alta el 17-5-88.

El 23-5-88 reingresó por dolor epigástrico importante, acompañado de diarrea (hasta 8 deposiciones diarias). Mejoró en pocos días.

El día 53 (6-6-88) fue biopsiado, observándose en la muestra cambios sugestivos de patología de ductos biliares apuntando el patólogo la posibilidad de la dificultad de drenaje. Se retiró el Kehr dos meses más tarde, siendo el HIDA y la analítica normales.

La evolución posterior (figura 16, página 188) fue muy buena desde el punto de vista analítico y sintomático, informándose la biopsia del 14-2-90 de hepatitis crónica de grado leve y baja actividad, y la del 10-7-90 mostró idénticos hallazgos. Permaneció en todo momento HBsAg-, aunque con anti-HBs- (exceptuando las primeras semanas).

-Paciente nº7 (THO 41, 15-5-88). El paciente llegó consciente a Intensivos, respondiendo a órdenes. Fue extubado antes de 24 horas, pero tuvo que ser reintubado por atelectasia basal bilateral con deterioro gasométrico. Se volvió a retirar

# SEGUIMIENTO THO 38

## JUN-88/SEP90

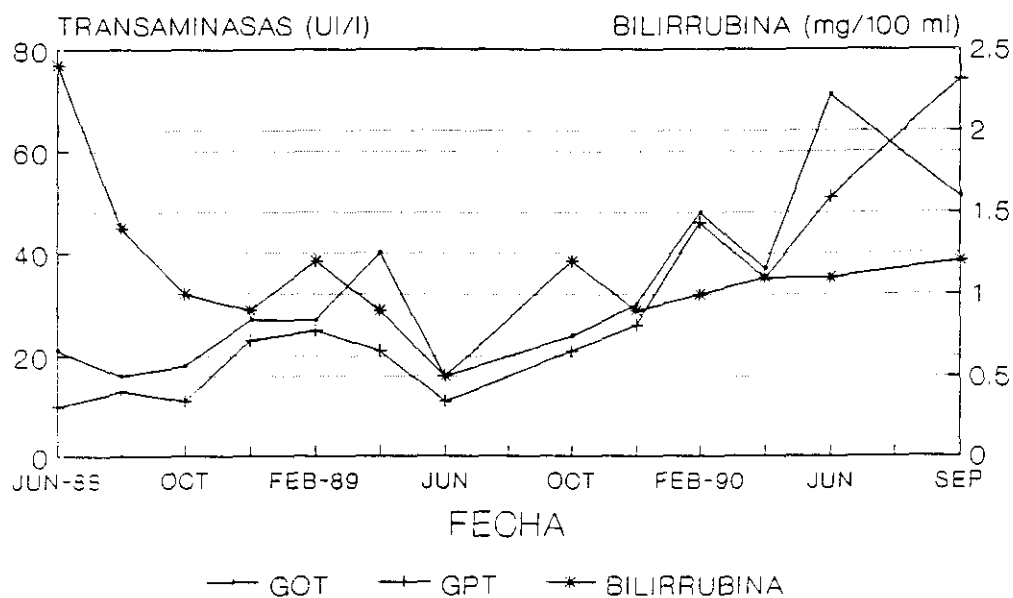


Figura 16: GOT, GPT y bilirrubina en el seguimiento de THO 38. Buena evolución del paciente, con bioquímica normal. Biopsias de Febrero y Julio de 1990 mostraban hepatitis crónica de baja intensidad inflamatoria.

el tubo orotraqueal al tercer día. La función hepática fue mejorando rápidamente, con disminución de niveles de enzimas (figura 17, página 190). No se pudo asociar ATGAM por trombopenia. El día 22 fue trasladado a planta.

La biopsia del 8º día fue de rechazo agudo grado II, y se trató el cuadro con bolos de esteroides, asociándose también ATGAM a partir del 13º día, con buena respuesta. Mostró rechazo grado I en el día 21º, que no fue necesario tratar. Se fue de alta el 17-6-88.

En Septiembre de 1988 (figura 18, página 191) tuvo una importante elevación de enzimas (GOT 1740, GPT 2655) y bilirrubina (15,1), con fiebre y con biopsia de hepatitis lobulillar, compatible con hepatitis recidivante. La analítica mejoró, pero nunca se normalizó.

La biopsia del día 414 (Agosto de 1989) era de hepatitis crónica activa. La bilirrubina en esa fecha era 9,4 mg, GOT 346, GPT 854 y GGT 1808. Dos semanas más tarde, a la HCA se añadió el diagnóstico de rechazo agudo de grado mínimo. La analítica era similar.

El paciente reingresa el 6-10-89 por ictericia y prurito intenso, con fiebre, leucotrombopenia y esplenomegalia. El 16-10 se biopsia el hígado, observándose signos de rechazo, con características de tipo agudo y crónico (endotelitis, y pérdida de ductos, atrofia centrolobulillar y presencia de macrófagos espumosos sinusoidales).

Comienza tratamiento con interferón alfa-2a en dosis de



# POSTOPERATORIO THO 41

## MAYO-JUNIO 1988

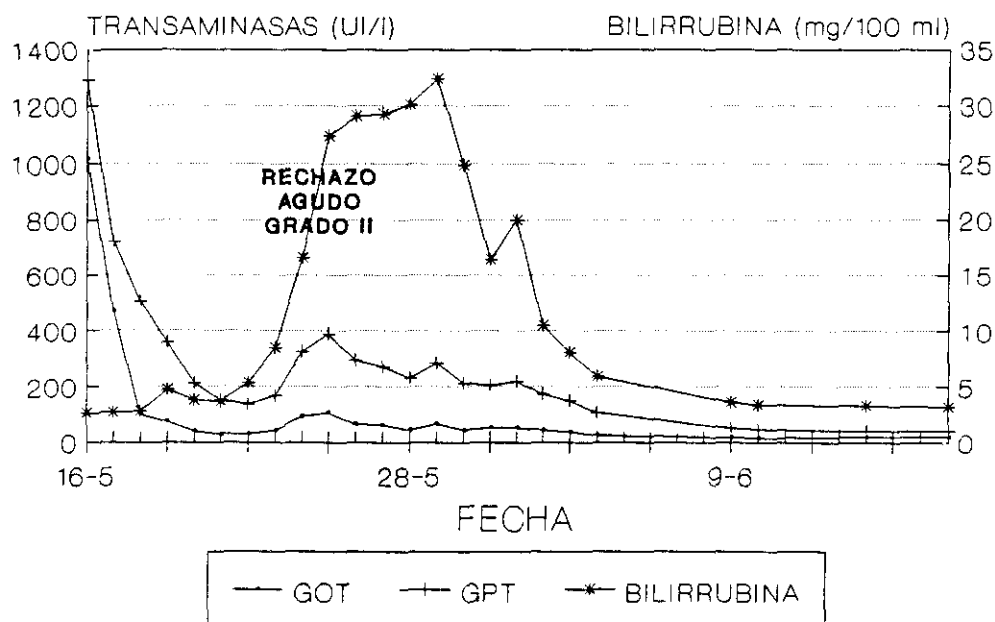


Figura 17: Gráfica que representa la evolución de transaminasas y bilirrubina en THO 41. Tras un descenso de las cifras en el postoperatorio inmediato, presenta una elevación marcada de bilirrubina y también, aunque menos de GOT y GPT, siendo la biopsia hepática de rechazo agudo grado II. La respuesta al tratamiento es buena.

# SEGUIMIENTO THO 41

## JUL-88/FEB-90

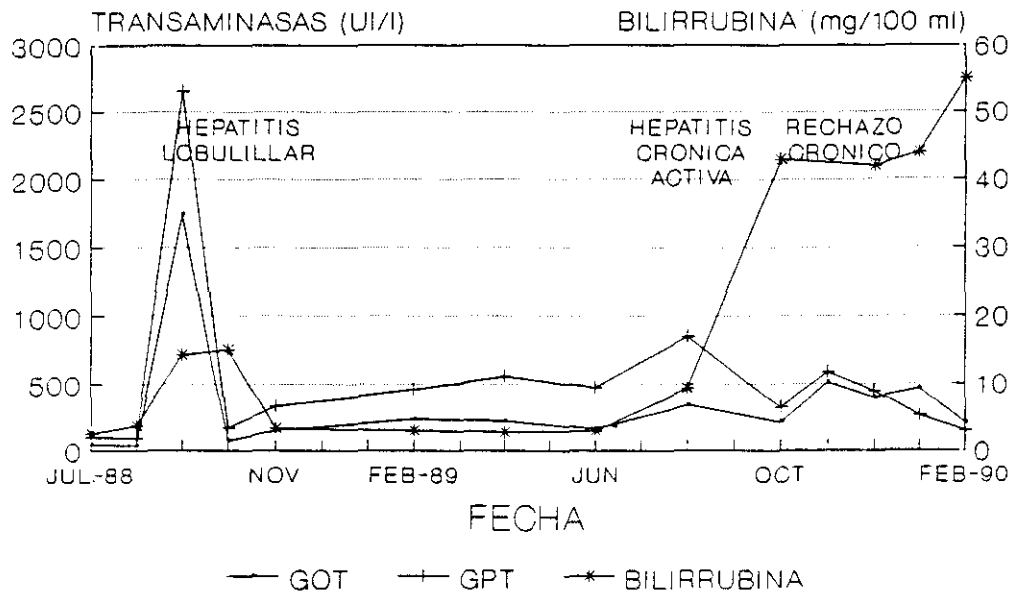


Figura 18: Evolución bioquímica en el seguimiento de THO 41. La marcada elevación de las cifras en Septiembre-88 fue como consecuencia de una hepatitis lobulillar. Los niveles de transaminasas y bilirrubina descendieron pero nunca se normalizaron. La biopsia de Agosto de 1989 era de hepatitis crónica activa, y en Octubre se sobreañadió rechazo crónico. El paciente falleció por fallo hepático en Febrero, en espera de retrasplante.

3x10<sup>6</sup>U tres veces por semana el 18-10-89, tras comprobarse positividad de HBV-DNA y HDV-RNA en muestras de Julio y Septiembre.

Una nueva biopsia en el día 510 (7-11-89) se informa de rechazo crónico. Se interrumpió la terapia con IF por supuesta toxicidad en la biopsia, y leucopenia, reiniciándose el 21-11-89, 5x10<sup>6</sup>U tres veces por semana, manteniéndolo a pesar de la negativización del DNA, hasta que se pudiera realizar el retrasplante.

El paciente sufrió un deterioro progresivo, con fallo hepático, falleciendo el 5-3-90. En la necropsia se comprobó el rechazo crónico y estenosis y obstrucción de la arteria hepática post-anastomosis por fibrosis intimal atribuible a rechazo crónico.

-Paciente nº8 (THO 52/THO 59, 2-8-88/9-10-88). Sometida a trasplante hepático con hígado incompatible, por sufrir hepatitis fulminante. Ante la persistencia de coma profundo tras 48 horas de la intervención, se realizó TAC cerebral que mostró mínima hemorragia subaracnoidea y edema cerebral difuso.

El 4º día postoperatorio, coincidiendo con la cateterización de la vena subclavia izquierda, sufrió hemotórax izquierdo con hipotensión severa, siendo necesario intervenirla quirúrgicamente. Se observó herida en segmento apical de LSI y en pleura mediastínica con vaso sangrante.

Neurológicamente, continuó con disminución del estado de

conciencia, abriendo los ojos a la llamada pero sin obedecer órdenes. El EEG del 8º día mostró mejoría respecto al previo a la intervención, con actividad de fondo enlentecida, pero cierta reactividad.

La ausencia de normalización del perfil hepático (figura 19, página 194) llevó a la administración de bolos de corticoides a partir del día 7º, y una biopsia en el día 14º que confirmó un rechazo agudo de grado III, el cual fue tratado de nuevo con bolos, sin conseguirse una normalización completa del perfil hepático. Tendencia a la hipertensión arterial e hiperglucemia.

A las tres semanas continuaba con disminución de conciencia y tetraparesia. Los neurólogos la diagnosticaron de probable encefalopatía anóxica difusa secundaria a edema cerebral de larga duración. La TAC cerebral del 25-8 era normal y el EEG del 3-9 mostraba actividad de fondo normal.

La función respiratoria había mejorado (se desconectó del respirador a los 16 días de su ingreso) y hemodinámicamente permanecía estable, por lo que fue trasladada a planta el 25-8-88. El día 27 postrasplante se biopsió, con el resultado de rechazo agudo grado II, y de nuevo el día 40º presentó rechazo agudo (grado I). Al mismo tiempo tuvo episodios sépticos recortados, con aislamiento de enterococo en drenaje abdominal y sangre. Después hizo una fístula biliar, por lo que fue reintervenida el día 40º.

Fue retrasplantada el 9-10-88, observándose en la pieza de hepatectomía trombosis arterial organizada, necrosis isquémica

# THO 52

## EVOLUCION ANALITICA

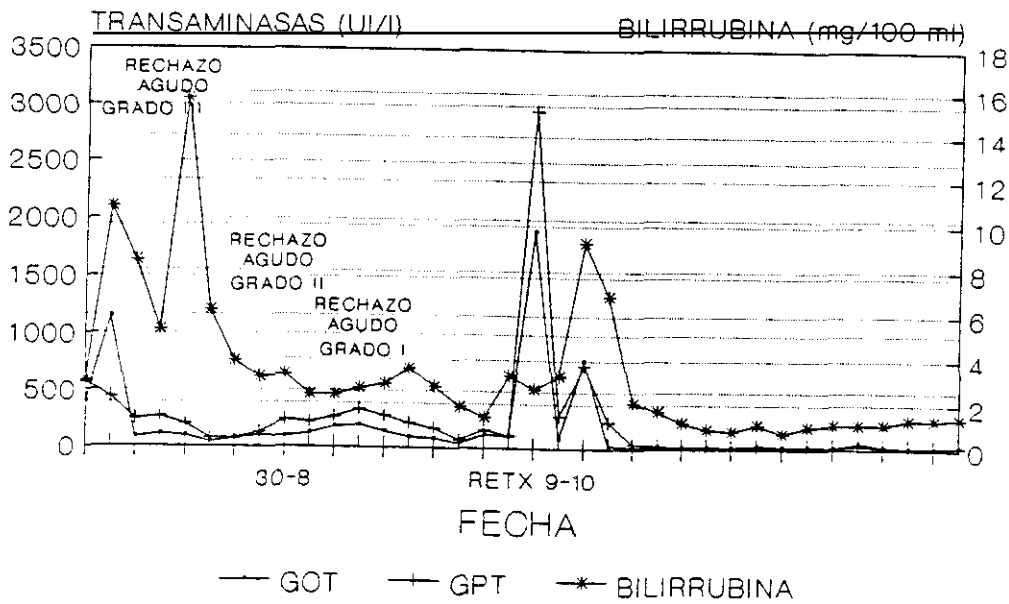


Figura 19: Representación gráfica de la evolución de THO 52/59. La elevación de valores iniciales llevó a la administración de bolos de corticoides. Sin embargo, el día 14 aparecía un rechazo agudo de grado II en la biopsia, por lo que se volvió a tratar con esteroides, sin conseguirse completa normalización del perfil hepático. La biopsia del día 27 era de rechazo grado II y la del día 40 de grado I. La paciente presentó episodios repetidos de sepsis, y el día 40 se reintervino por fístula biliar. Fue retrasplantada el 9-10-88, y en la pieza de rección se encontró trombosis arterial, necrosis isquémica de vías biliares e infartos hepáticos periféricos. Se trató con bolos de corticoides a partir del 7º día posretrasplante, disminuyendo los enzimas y unos días más tarde la bilirrubina. Mantuvo una buena bioquímica hepática hasta su muerte.

de vías biliares e infartos hepáticos periféricos. Recuperó la conciencia al nivel previo y presentó hipertensión arterial e hiperglucemia. Fue extubada el 2º día, pero tuvo que reintubarse al 4º.

A la semana del retrasplante tuvo una rectorragia importante, que requirió transfusión y ligadura de hemorroide en cara anterior de recto.

La no mejoría del perfil hepático hizo que se tratara con bolos de esteroides a partir del 7º día, con disminución de los niveles de enzimas y unos días más tarde de la bilirrubina.

Fue dada de alta de UCI el 8-11-88, y falleció tras una bronco-aspiración el 24-12-88.

-Paciente nº9 (THO 63, 14-11-88). Recuperó conciencia a las 2 horas de su ingreso en UCI. Fue extubado a las 12 horas del ingreso. Se siguió inmunosupresión con ciclosporina, corticoides y azatioprina, pues mostró tal grado de trombopenia que incluso necesitó transfusión de plaquetas. Su estancia en Intensivos se redujo a 4 días.

A la semana de la intervención presentó un episodio de rechazo agudo grado III, que se trató con bolos de esteroides y ATGAM (figura 20, página 196). Tuvo un episodio de insuficiencia renal aguda coincidiendo con niveles altos de ciclosporina e hiperbilirrubinemia. Tras recuperarse del mismo, fue dado de alta el 23-12-88.

Reingresó el 16-2-89 para retirada del tubo de Kehr. El

# POSTOPERATORIO THO 63

14-11-88/23-12-88

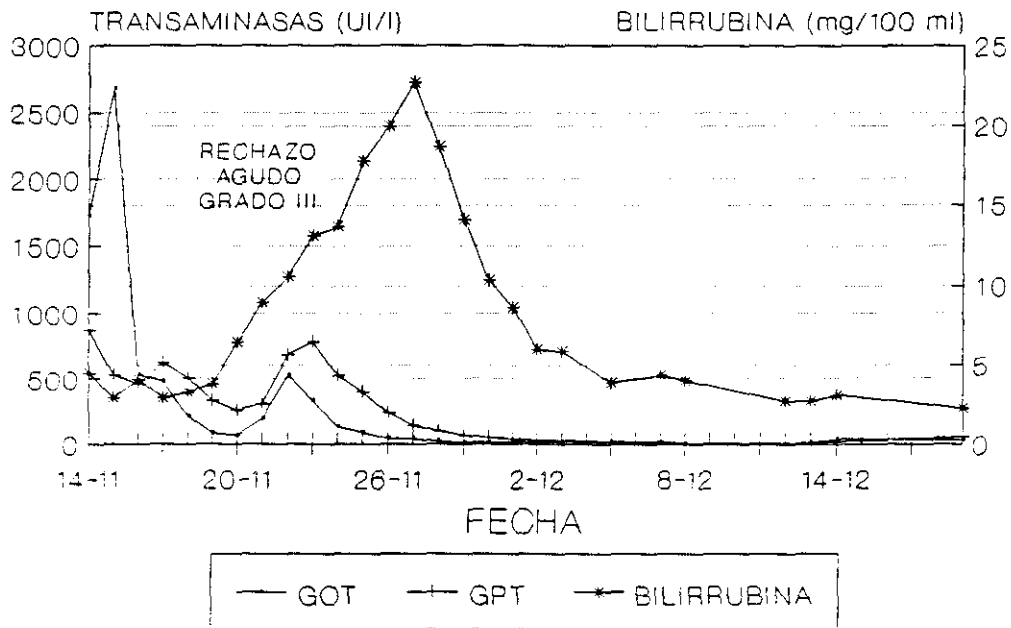


Figura 20: Evolución bioquímica de THO 63 en el postoperatorio inmediato. Tras la disminución de niveles inicial apareció un episodio de rechazo agudo, tratado con éxito con esteroides y ATGAM. Presentó posteriormente un episodio de insuficiencia renal aguda, con cifras altas de bilirrubina y creatinina. Fue dado de alta el 23-12-88.

escape de cierta cantidad de bilis ocasionó un íleo y fracaso renal agudo, resolviéndose con tratamiento conservador.

La evolución analítica fue buena (figura 21, página 198), y negativizó el HBsAg, presentando anti-HBs. La biopsia del 2-2-90 (día 463) fue de fibrosis leve y ductopenia mínima.

Falleció el 19-9-90 por una neoplasia primitiva de pulmón con enfermedad metastásica, demostradas ambas por punción-aspiración con aguja fina. La biopsia de la pieza de hepatectomía del trasplante no mostraba invasión vascular ni metástasis hiliares.

-Paciente nº10 (THO 65, 2-12-88). Consciente a las 5 horas de su ingreso en UCI. Las transaminasas experimentaron una gran subida, sobre todo en el segundo día postoperatorio, por disfunción del injerto, estando el paciente agitado y estuporoso (figura 22, página 199). Previamente extubado por su buena función pulmonar, tuvo que ser reintubado el tercer día tras la intervención. El EEG mostraba enlentecimiento difuso y severo de la actividad de fondo con superposición de ondas lentas monomorfas y configuración cuasi trifásica, compatible con encefalopatía hepática y/o toxicidad ciclosporínica (el nivel era de 1095 ng/ml). Presentó también extrasístoles y episodios de bradicardia, que se sospecharon en relación con la ciclosporina, así como HTA y paros sinusales. La consciencia fue mejorando progresivamente, y fue extubado de nuevo el 9-12. El 12-12-88 subió a planta.



# SEGUIMIENTO THO 63

## DIC-88/SET-90

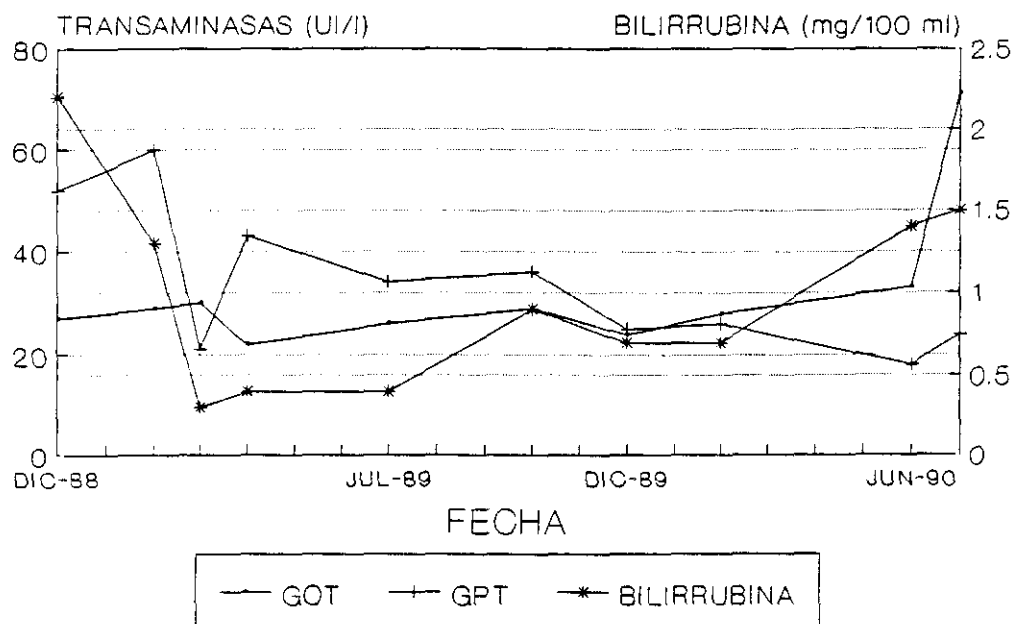


Figura 21: Gráfica de la evolución de GOT, GPT y bilirrubina durante el seguimiento de THO 63. Se comprueba que las cifras son prácticamente normales en todo momento. La biopsia de Febrero de 1990 mostró fibrosis leve y ductopenias mínima.

# POSTOPERATORIO THO 65

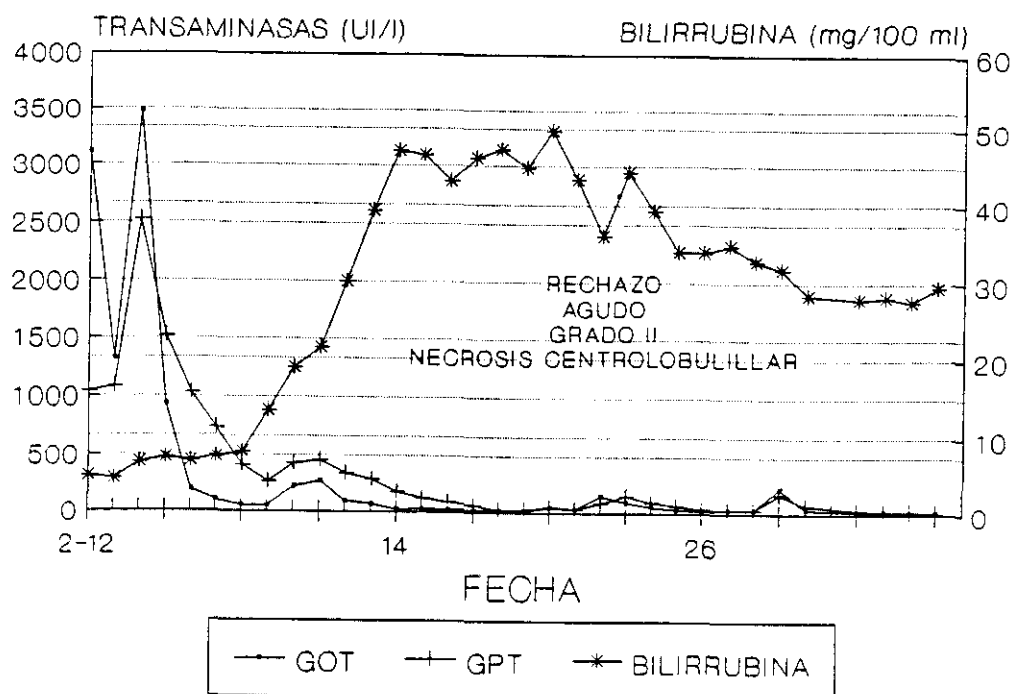


Figura 22: En esta figura se observa el curso de los niveles de transaminasas y bilirrubina en THO 65. Hay un aumento de enzimas en el segundo día postoperatorio, por disfunción del injerto, estando el paciente agitado y estuporoso. A pesar de la progresiva normalización de las transaminasas, hay un aumento progresivo de la bilirrubina, hasta llegar a 50 mg/100ml el día 18 postrasplante. La biopsia del día 20 es de rechazo agudo grado II e isquemia centrolobulillar. Desde 11 días antes se estaba tratando con esteroides y ATGAM. El 24-12 es reintervenido por anemización y drenaje serohemático abundante por el orificio del tubo de Kehr. No se encontró el origen de la hemorragia. Tras la intervención continuó el deterioro progresivo de la situación clínica. En la necropsia se vió rechazo agudo grado I, isquemia hepática difusa (necrosis centrolobulillar), un infarto hepático de 2 cm de diámetro, necrosis isquémica de la vía biliar principal, y necrosis parietal de la arteria hepática en zona perianastomótica, con un gran hematoma perihiliar.

La tendencia de los enzimas hepáticos fue hacia la normalización, pero el nivel de bilirrubina fue ascendiendo progresivamente hasta llegar a 50 mg el día 20-12 (18º). Desde el día 16-12 hubo un descenso progresivo de la diuresis a pesar de expansión de volumen, importante anemia, fiebre y ascitis. La colangiografía y arteriografía eran normales. La situación era de fracaso renal agudo por toxicidad por ciclosporina e hiperbilirrubinemia (figura 23, página 201), y estado séptico sin foco conocido. La biopsia del día 20 postrasplante mostraba rechazo agudo grado II e isquemia centrolobulillar. El paciente había sido tratado con bolos de esteroides a partir de 11 días antes y ATGAM, sin respuesta histológica aparente, pero las transaminasas se fueron normalizando. El 24 de Diciembre presentó cuadro confusional con agitación y delirio, y en los días siguientes anemia y drenaje de abundante líquido serohemático por el orificio del tubo de Kehr. En la laparotomía exploradora se encontraron dos litros de ascitis serohemática, sin foco evidente de sangrado, y la colangiografía intraoperatoria fue normal. Hubo tendencia a la oliguria de nuevo, pero desapareció la fiebre. Del día 31 al 1 de Enero estuvo en fase poliúrica de la necrosis tubular aguda. Disminuyó de nuevo la diuresis, aumentaron los edemas, con anasarca tras la retirada de Dopamina y Furosemida. El 4 de Enero se evidenció en la radiografía de tórax imagen compatible con neumonía de lóbulo inferior derecho, y encefalopatía grado II. Falleció el 5 de Enero de 1988.

# POSTOPERATORIO THO 65

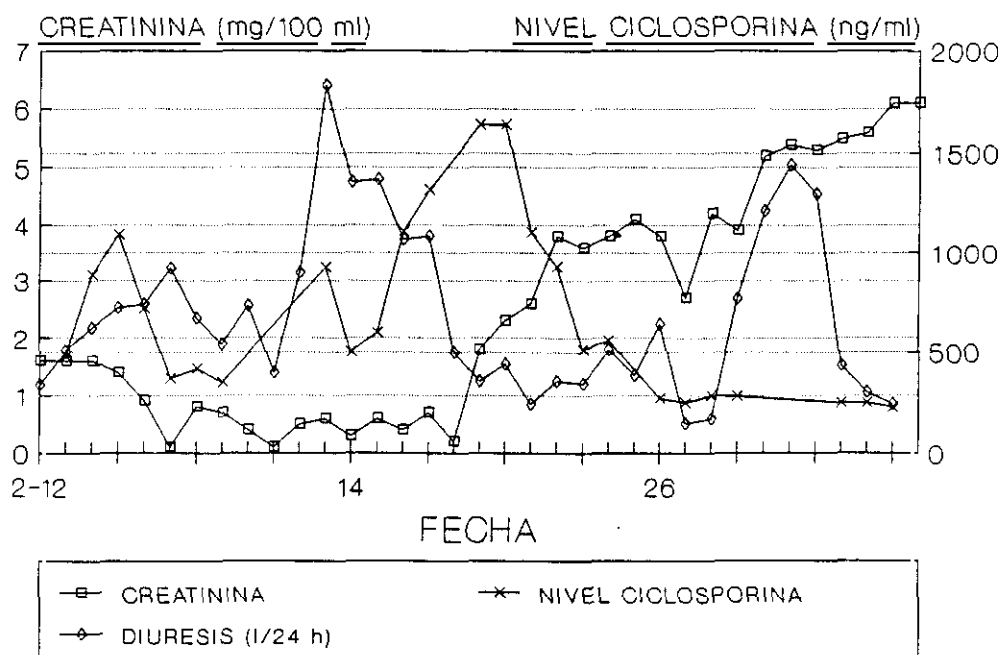


Figura 23: Representación gráfica de los niveles de ciclosporina y creatinina en sangre y orina de 24 horas en THO 65 tras la intervención. Se observa una disminución de la diuresis después del día 16-12, coincidiendo con un aumento del nivel de ciclosporina en sangre que se acompaña de una subida de la creatinina sérica. A pesar de la reducción de dosis de ciclosporina, persiste una creatinina elevada. Al final de la gráfica se ve un aumento de la diuresis, coincidiendo con fase poliúrica del fracaso renal. En la figura 22 se observa una bilirrubina elevada en las fechas en que comienza la oliguria y el aumento de creatinina.

En la necropsia se demostró isquemia hepática difusa (necrosis centrolobulillar) como la evidenciada en la biopsia previa, e infarto de 2 cm en lóbulo izquierdo. Había necrosis isquémica de la vía biliar principal, necrosis parietal de la arteria hepática en zona perianastomótica, un gran hematoma perihiliar (3 litros) y signos de rechazo agudo de grado I. También se vió pericarditis fibrinohemorrágica, derrame pleural derecho seroso y leve edema pulmonar. El diagnóstico anatomopatológico de complicaciones y causa de muerte fue el de hígado isquémico y hemorragia perihiliar.

-Paciente nº11 (THO 72, 4-1-89). Despertó a las pocas horas de su ingreso en Intensivos, permaneciendo hemodinámicamente estable sin drogas vasoactivas, con buena diuresis (forzada con Furosemida) e HTA controlada con Nifedipina. La buena evolución gasométrica permitió la extubación antes de las 24 horas. La función del injerto fue satisfactoria, con progresiva disminución de los niveles enzimáticos ( figura 24, página 203), buena producción de bilis y mejoría de la coagulación salvo trombopenia severa. El 20 de Enero fue dado de alta. Su evolución posterior fue muy buena (figura 25, página 204), negativizándose el HBsAg, aunque sin producción de anti-HBs, con HBV-DNA repetidamente negativo. La biopsia de control realizada a los 410 días del trasplante mostró un cuadro inflamatorio mínimo, similar a una hepatitis crónica persistente, y a los 551 días era similar.

# POSTOPERATORIO THO 72

## 4-18/1/89

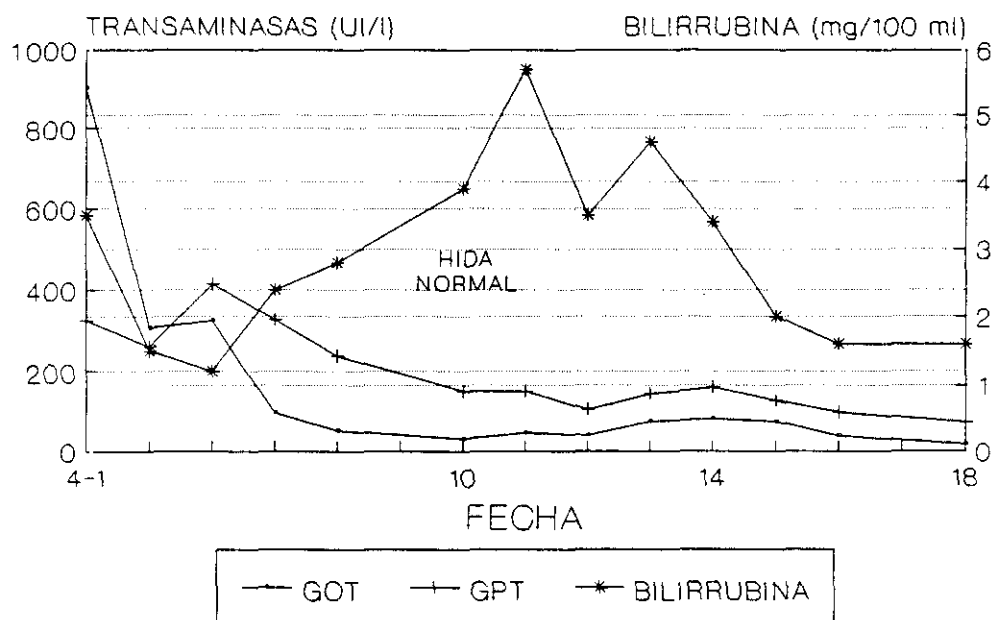


Figura 24: Bioquímica postoperatoria de THO 72. Se observa una buena evolución de la misma, con disminución más retardada del nivel de bilirrubina. Alta el 20-1-90.

# SEGUIMIENTO ANALITICO THO 72

## FEB-89/SEP-90

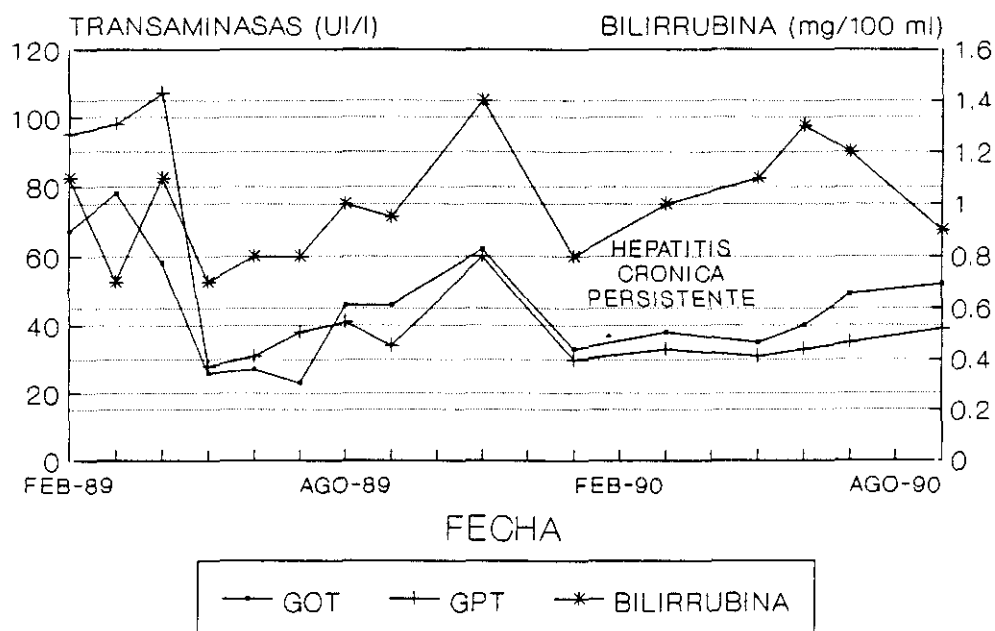


Figura 25: Gráfica que representa la evolución de bilirrubina, GOT y GPT en el seguimiento de THO 72. La cifras son normales casi en todo momento. El paciente presenta HCP en las biopsias de los días 410 y 551 postrasplante.

-Paciente nº12 (THO 77, 19-3-89). Consciente a las pocas horas de su ingreso en UCI. Preciso transfusiones de plaquetas por trombopenia. Destacó producción de gran cantidad de líquido ascítico por los drenajes abdominales. La evolución del injerto fue satisfactoria, con niveles máximos de transaminasas muy bajos (menores de 200 U), y normalización en los 5 primeros días (figura 26, página 206), con buena producción biliar. Tuvo un edema agudo de pulmón que se asoció a la presencia de un soplo sistólico de regurgitación en foco mitral, que cedió con furosemida y balances hídricos negativos. Ello retrasó la desconexión del ventilador, realizándose ésta el día 24, siendo extubado el 25. Se trasladó a planta el día 28-3-89.

La biopsia del día 12º, coincidiendo con elevación de la bilirrubina a 10 mg, fue de rechazo agudo grado II, y se trató con bolos de esteroides, con respuesta satisfactoria. Fue dado de alta el 20-4-89.

La evolución posterior fue muy buena, con analíticas normales, HBsAg- (aunque sin anti-HBs), HBV-DNA- y biopsia de control del día 326 (20-2-90) informada como de cambios mínimos inflamatorios (figura 27, página 207).

-Paciente nº13 (THO 80, 12-4-89). Fue reintervenida el primer día postoperatorio por sangrado. Presentó HTA (tratada con diuréticos e hidralazina, retirada a los 40 días) y crisis convulsivas (con niveles altos de ciclosporina y normales-altos de colesterol). La función inicial del injerto fue buena, con



# ANALITICA POSTOPERATORIA THO 77

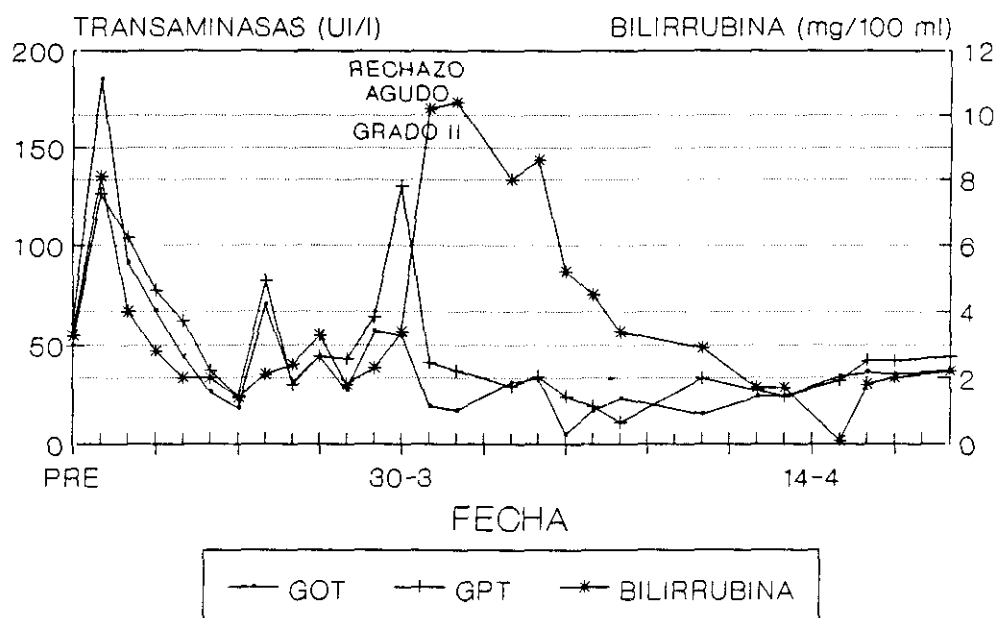


Figura 26: Bioquímica postoperatoria en THO 77. Magnífica evolución inicial, con niveles máximos de enzimas muy bajos, y normalización de sus valores en cinco días. Rechazo grado II en la biopsia del día 12, que fue tratado con esteroides. Alta el 20-4-89.

# EVOLUCION ANALITICA THO 77

## MAY-89/SEP-90

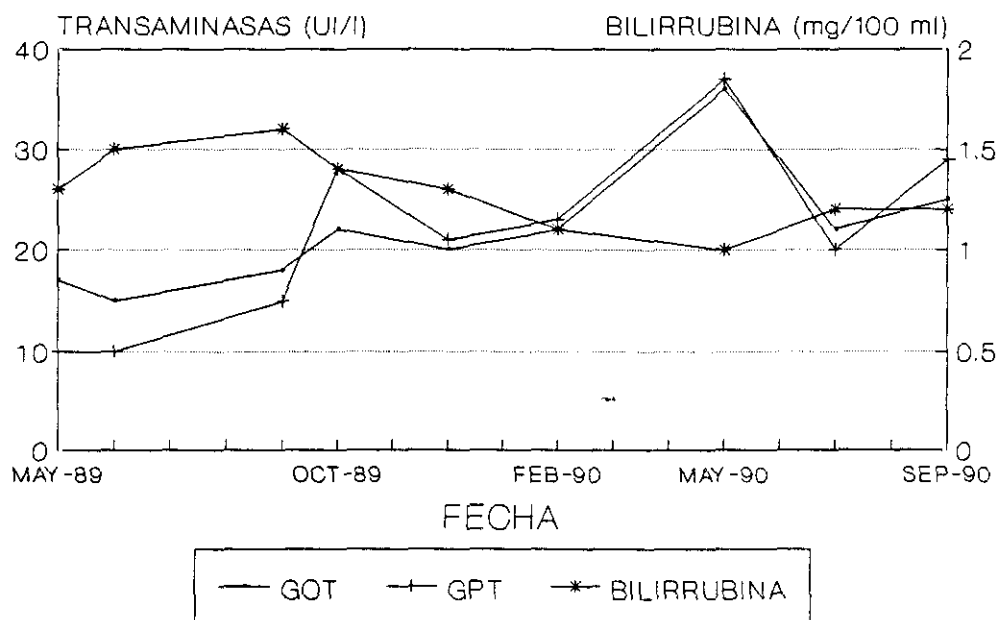


Figura 27: Gráfica de seguimiento analítico de THO 77. Se comprueba un buen curso, informándose la biopsia del día 326 (Febrero-90) de cambios mínimos.

disminución progresiva de los niveles de enzimas (figura 28, página 209), mejoría de la coagulación y buen drenaje biliar. Fue extubada el tercer día.

El noveno día se evidenció rechazo agudo grado I, iniciándose tratamiento con bolos de esteroides, con respuesta favorable. El 12-5-89 se demostró un nuevo episodio de rechazo (grado II), tratado de la misma forma, y en una biopsia posterior se comprobó ausencia de signos de rechazo, pero infiltración lobulillar sugerente de infección vírica (CMV+ en biopsia, en orina e IgM+). Se trató con Ganciclovir (DHPG) 10 mg/Kg/día durante 14 días. La biopsia de control no evidenció hepatitis.

Precisó dos reintervenciones por problemas obstructivos de la vía biliar. La primera fue el 28-4-89, tras un episodio de colestasis sin fiebre y con dolor abdominal tras el clampaje del tubo de Kehr, demostrándose en la colangiografía acodamiento del tubo y dilatación ecográfica de la vía biliar. El 12-5-89 se realizó una resección del colédoco de la receptora por obstrucción, con nueva anastomosis termino-terminal.

Presentó una colección hemática subhepática infectada (Enterococo y Estafilococo coagulasa-), que tras el fracaso de los intentos de drenaje con tubos, fue drenada quirúrgicamente el 27-6-89.

Precisó colocación de un tubo de toracostomía por derrame pleural recidivante, que fue retirado a los 7 días.

El HBsAg se negativizó temporalmente para aparecer de nuevo a los dos meses del trasplante. En Julio apareció HBV-DNA. La

# POSTOPERATORIO THO 80

12-4/5-7-89

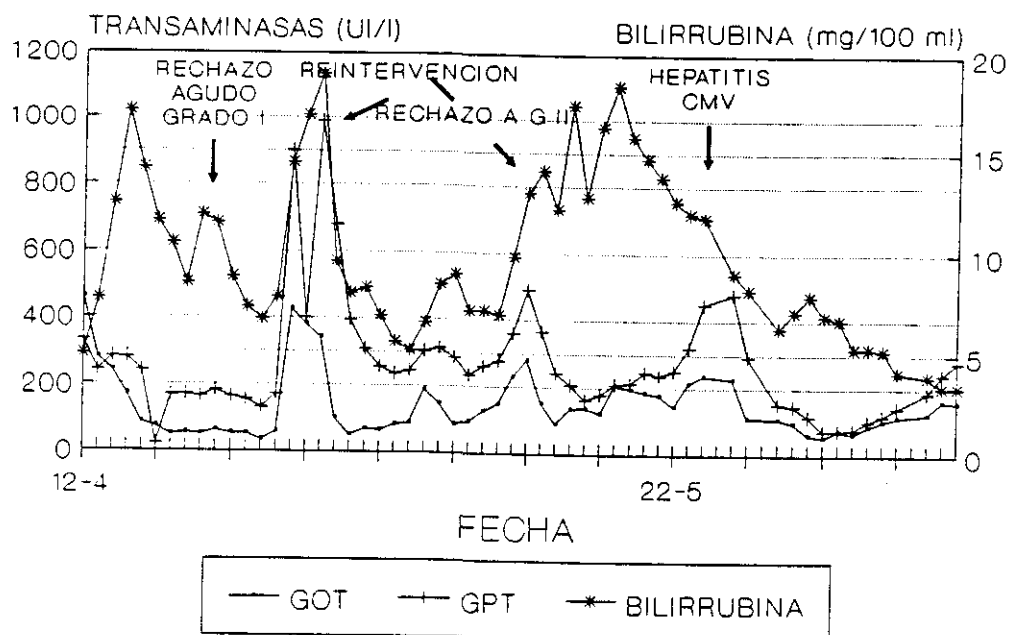


Figura 28: Analítica (GOT, GPT, bilirrubina) en el postoperatorio de THO 80. Tras la buena evolución de los primeros días muestra un rechazo agudo grado I el día 9, tratado con corticoides. El 12-5-89 aparece un rechazo de grado II. Posteriormente sufre una hepatitis por CMV que es tratada con éxito con Ganciclovir. Se reinterviene en dos ocasiones por problemas de la vía biliar (en una de ellas se diagnostica de rechazo). La bioquímica prácticamente se normaliza al final de la gráfica.

biopsia del 14-6-89 se informó como cambios mínimos con colestasis inespecífica (bilirrubina 3,3 mg). Fue dada de alta el 5-7-89, con GPT 227, GOT 124, GGT 1723, bilirrubina 1,7.

La calidad de vida desde entonces fue buena, con una actividad prácticamente normal. Padebió algunas crisis convulsivas generalizadas. Los niveles enzimáticos (GPT, GOT) se mantuvieron entre 100 y 500 U, y la biopsia realizada en Noviembre mostró hepatitis crónica activa (figura 29, página 211). La repetición de la biopsia en Octubre de 1990 dió el mismo resultado. A finales de 1989 seroconvirtió para el virus Delta (IgM). El HBV-DNA fue persistentemente positivo.

-Paciente nº14 (THO 90, 11-8-89). Consciente pocas horas después de su ingreso en UCI. Tras la primera dosis de ciclosporina presenta oligoanuria progresiva, pese a expansión de volumen, bolos de furosemda y Dopamina, llegando a creatinina de 4,1 mg. Tras la expansión de volumen las PVC/PCP se elevaron hasta 22, con deterioro del gradiente A-a de O<sub>2</sub>, realizándose sesiones de ultrafiltración y posteriormente diálisis. Estos efectos se pusieron en relación con toxicidad por ciclosporina, cuyos niveles en los primeros días llegaron a ser de hasta 2500. Inició respuesta diurética el 16-8-89, con posterior normalización de la función renal, con creatininas en descenso hasta alcanzar la normalidad.

Aunque inicialmente presentó alteraciones de la coagulación, el sangrado por los drenajes abdominales fue discreto siempre,

# SEGUIMIENTO ANALITICO THO 80

## JUL-89/SEP-90

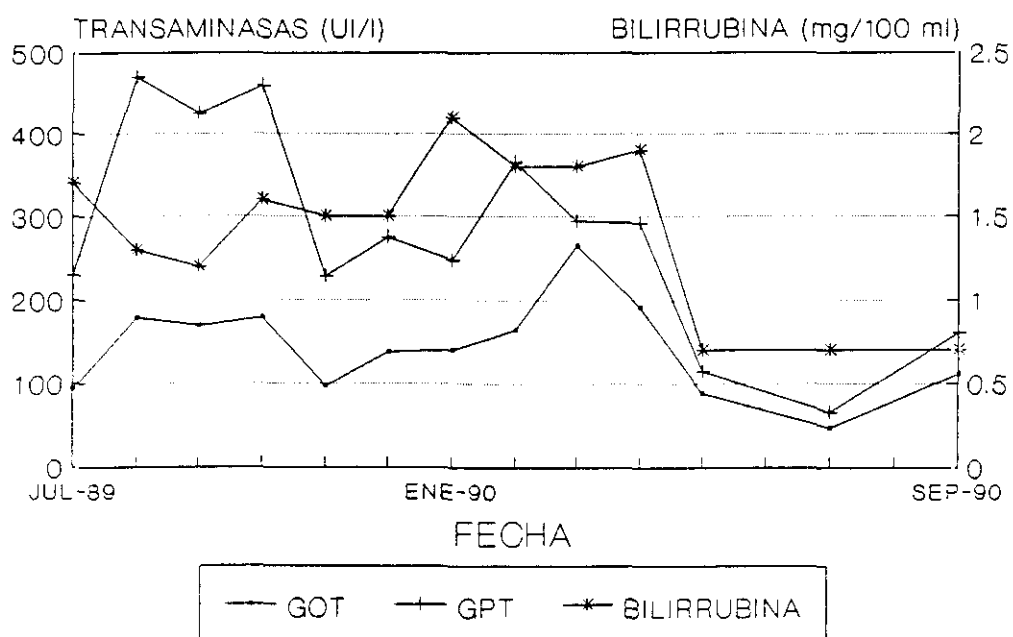


Figura 29: Representación de la analítica en el seguimiento de THO 80. Las transaminasas se mantienen elevada casi en todo momento por el desarrollo de una HCA.

necesitando ocasionales transfusiones. La normalización progresiva hizo que los aportes se limitaran a las primeras horas.

La función respiratoria fue inicialmente buena, permitiendo la ventilación espontánea con mascarilla de oxígeno tras autoextubación a las pocas horas del ingreso en UCI. Posteriormente presentó hipoventilación y deterioro del gradiente en relación con derrame pleural derecho y edema pulmonar por sobrecarga relacionado con alteración renal. Tras la ultrafiltración mejoró la gasometría, realizándose además toracocentesis izquierda el 17-8. Después de ésta tuvo un episodio de hipotensión y posteriormente shock hipovolémico, con hemotórax izquierdo masivo. Intervenido quirúrgicamente, en la toracotomía se encontró un desgarró diafragmático con un punto arterial sangrante. Este episodio obligó a la transfusión de 2800 cc de sangre. Después de esto, tuvo un empeoramiento inicial radiológico y gasométrico, y posteriormente un neumotórax derecho que se drenó con tubo de toracostomía. Ambos tubos se retiraron el 28-8-89. Pero la recidiva del neumotórax obligó a la colocación de un nuevo tubo.

La evolución inicial del injerto fue buena, con disminución progresiva de los niveles de enzimas (figura 30, página 213). Los niveles elevados de ciclosporina llevaron a la suspensión de su administración durante 4 días, asociándose azatioprina a los corticoides. La persistencia de la bilirrubina alta y el deterioro de la calidad de la bilis excretada por el Kehr, junto

# POSTOPERATORIO THO 90

12-8/28-10-89

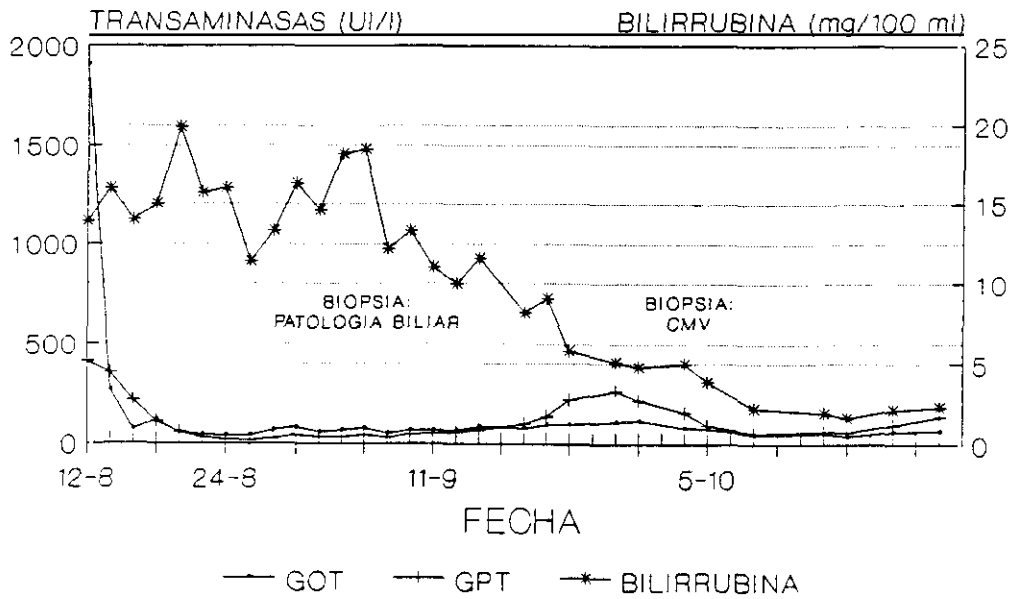


Figura 30: Gráfica que muestra la bioquímica postoperatoria de THO 90. Tras la casi completa normalización de GOT y GPT en los primeros días, persiste una bilirrubina elevada. La biopsia del 4-9-89 fue de patología biliar (previamente no se hizo por trombopenia). El perfil fue mejorando hasta principios de Octubre, cuando hubo un nuevo ascenso de transaminasas y un estancamiento de la bilirrubina, coincidiendo con fiebre, odinofagia y disfagia. Se aisló CMV en sangre, orina e hígado. La respuesta al tratamiento fue buena y el paciente fue dado de alta el 28-10-89 con un perfil casi normal.



con estupor y flapping, con normalización de niveles de ciclosporina, HIDA con buena captación y mala eliminación hepática, y colangiografía normal, llevaron a la administración de tres bolos de metilprednisolona en días sucesivos, por sospecha de rechazo. La biopsia no se realizó por trombopenia. Hubo una mejoría clínica clara, y también del aspecto de la bilis, con leve disminución de la bilirrubina y enzimas de colestasis. El 28-8-89 fue posible la extubación. El 30-8-89 fue trasladado a planta.

La persistente alteración del perfil hepático llevó a la realización de una biopsia el 4-9-89, que se informó como de patología biliar. El 13 de Septiembre se puncionó guiado por ecografía una colección subhepática, de líquido amarillento, dejándose un catéter, desapareciendo la fiebre que presentaba.

A comienzos de Octubre empezó de nuevo con fiebre, y artromialgias, odinofagia y disfagia. Apareció CMV en el hemocultivo, en orina y en la biopsia hepática se observaron cuerpos de inclusión intrahepatocitarios, no signos de rechazo y sí de patología biliar. La inmunocitoquímica para CMV fue también positiva. Fue tratado con Ganciclovir, con buena respuesta. El 10-10 se aislaron cocos Gram positivos en sangre, identificados como estafilococo coagulasa negativo. Una nueva punción de la colección subhepática, esta vez guiada por TAC, dió como resultado el mismo microorganismo en el cultivo de la punta del catéter. Tras el tratamiento con Vancomicina, la colección había desaparecido en un control por ecografía.

Mientras tanto, el perfil hepático mejoró sustancialmente, haciéndose prácticamente normal. El paciente fue dado de alta el 28-10-89.

El deterioro analítico observado en una revisión (figura 31, página 216) llevó a la realización de una biopsia hepática (día 123, 13-12-89), cuyo informe fue de rechazo agudo grado I y hepatitis crónica activa. Después de una negativización temporal del HBsAg, volvía a ser positivo. La intensidad del cuadro motivó su reingreso a finales de Diciembre, con GOT 1076, GPT 1877, bilirrubina 30,8 mg y leucotrombopenia. La agresividad del cuadro hizo que a mediados de Enero se decidiera comenzar tratamiento con Foscarnet a 200 mg/Kg (12mg/día), durante tres semanas. La respuesta analítica fue buena, con disminución de las transaminasas a menos de 200 U y la bilirrubina a menos de 10 mg, sin efectos secundarios importantes. La biopsia realizada tras finalizar el ciclo, el 7-2-90, se informó como intensa desestructuración (puentes fibrosos) e importante actividad inflamatoria, sugestiva de cirrosis. La serología de la misma fecha mostró HBsAg+. La biopsia del día 200, 26-2-90, era de cirrosis macromicronodular. Las cifras analíticas nunca se normalizaron, reingresando el paciente de nuevo en Marzo. Recibió un segundo ciclo de Foscarnet, a las mismas dosis pero en esta ocasión de dos semanas (al comienzo del mismo, el HBsAg era +/-). Esta vez partía de unas cifras de transaminasas y bilirrubina menos elevadas, sin que hubiera cambios sustanciales. A partir de finales de Mayo (25-5) fue tratado con un tercer ciclo de

# SEGUIMIENTO THO 90

## NOV-89/SEP-90

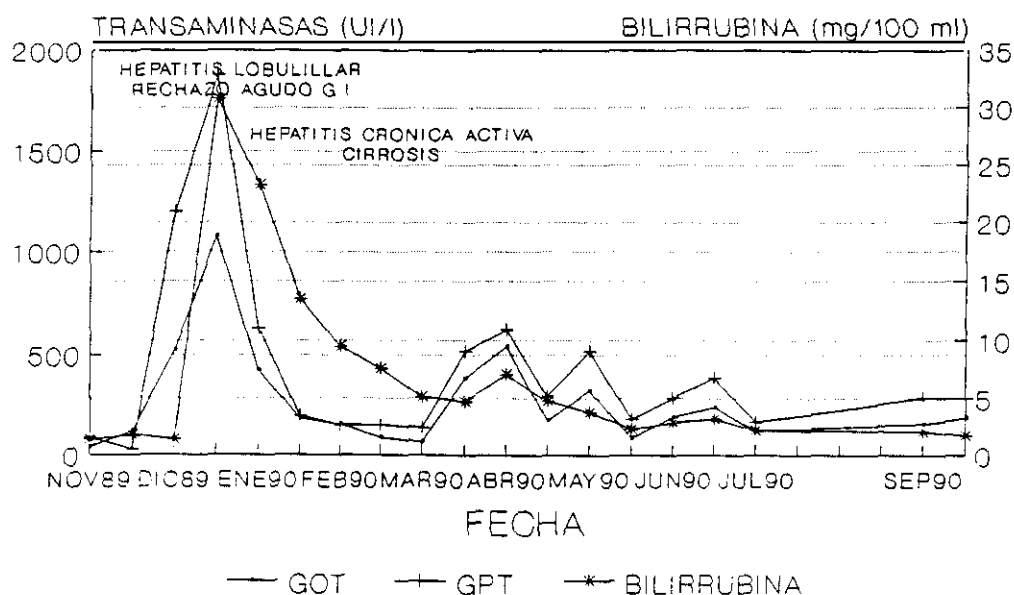


Figura 31: Seguimiento analítico de THO 90. Después de un corto período con un perfil normal, aparece una elevación muy importante de enzimas y bilirrubina, y la biopsia del 13-12-89 es de rechazo grado I y hepatitis crónica activa. A mediados de Enero comienza un ciclo de Foscarnet. El 7-2-90 la biopsia muestra gran desestructuración, sugestiva de cirrosis. En Marzo recibe un segundo ciclo de Foscarnet, y desde finales de Mayo un tercero de 15 días de duración. Las cifras de GOT, GPT y bilirrubina nunca se normalizan.

Foscarnet, de dos semanas de duración. Al comienzo del mismo era HBsAg-, y en la actualidad lo sigue siendo, y ha seroconvertido al virus C.

-Paciente nº15 (THO 97, 26-9-89). A su llegada a UCI presentaba bajo nivel de conciencia, que se prolongó durante varias horas. La recuperación de la misma tras administración de una ampolla i/v de Naloxona hizo pensar que se debía a un efecto de la anestesia.

Presentó HTA tras la administración de ciclosporina e infusión de gran cantidad de líquidos por PCPs bajas, mantenida hasta su alta de UCI, requiriendo hipotensores (Nifedipina s.l. y Captopril oral).

El segundo día postoperatorio presentó elevación de las cifras de transaminasas y colemia (figura 32, página 218), con Eco-Doppler normal, interpretándose como rechazo agudo y siendo tratado con bolos de 1 g de metilprednisolona. La respuesta fue buena, aunque lenta, y la bilirrubina tendió a ascender a partir del octavo día postransplante. El HIDA realizado el 11-10 era compatible con obstrucción biliar, con buena perfusión, captación deficiente y mala eliminación.

Los balances hídricos positivos de los primeros días motivaron una imagen radiológica de edema pulmonar con aumento del gradiente. Los balances negativos compensatorios ocasionaron hipernatremia que se acompañó de afectación del nivel de conciencia (se resolvió en 48 horas). Pasó a planta el 11-10-89.

# EVOLUCION BIOQUIMICA THO 97 POSTOPERATORIO

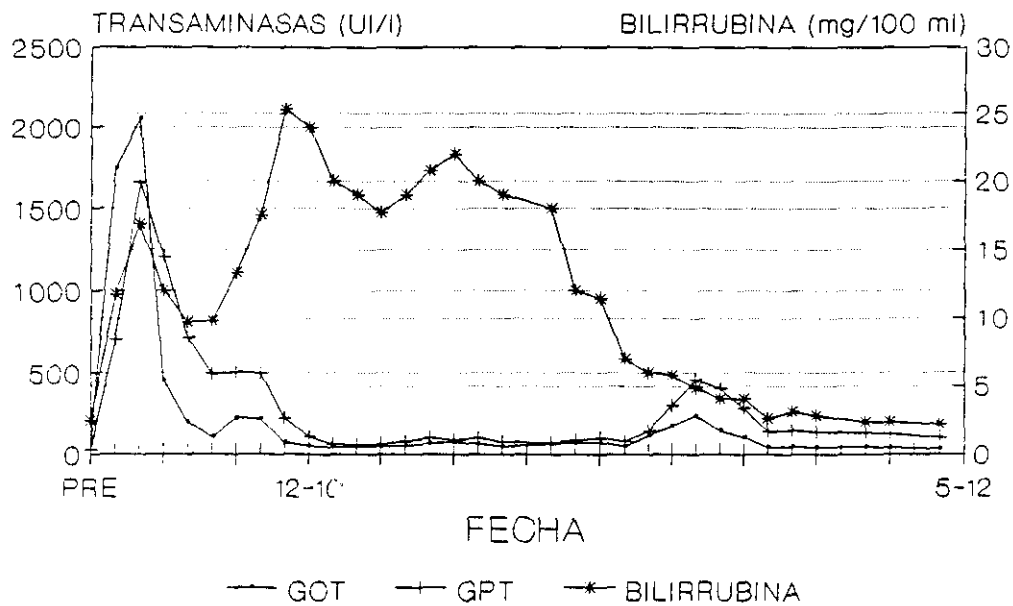


Figura 32: Curso de los valores de bilirrubina y transaminasas en el postoperatorio de THO 97. Hay una elevación importante el segundo día, siendo tratado con bolos de esteroides. La bilirrubina experimenta, tras una leve caída, un ascenso progresivo, y la biopsia del 13-10 es informada de patología biliar. Una nueva biopsia del 30-10, coincidiendo con una nueva elevación enzimática, es de rechazo grado I y patología biliar. La evolución es buena, siendo dado de alta con una analítica prácticamente normal.

La biopsia del día 13-10 fue informada como patología biliar obstructiva, sin signos de rechazo agudo. La colangiografía era normal. Una nueva biopsia del 30-10 era de rechazo agudo grado I y patología biliar. A partir de entonces fue disminuyendo la cifra de colemia, atribuyéndose el cuadro a disfunción inicial del injerto. La biopsia del 13-11 mostraba colestasis sin rechazo.

Presentó un cuadro de impotencia muscular funcional generalizada, que prolongó su encamamiento y dificultó su alimentación oral, por lo que se mantuvo nutrición parenteral de forma prolongada. La TAC cerebral no mostró anomalías salvo una atrofia cortico-subcortical, previa al trasplante. No hubo focalidad neurológica, atribuyéndose el cuadro a la hiperbilirrubinemia y efecto colateral de la ciclosporina. El cuadro se resolvió progresivamente, iniciando tratamiento rehabilitador. Fue dado de alta el 5 de Diciembre de 1989.

El 7-12-89 sufrió una caída, y como resultado de la misma tuvo una fractura de cadera, siendo intervenido en su ciudad de procedencia.

Una nueva biopsia realizada en Marzo por alteraciones moderadas pero persistentes del perfil hepático fue informada de cambios mínimos y leve colestasis (figura 33, página 220). El HBsAg persistía positivo en esa fecha y también lo fue así el HBV-DNA.

En Julio, la biopsia fue de cambios mínimos, la analítica era prácticamente normal (GOT 28, GPT 79, GGT 233, FA 90,

# SEGUIMIENTO THO 97

## ENE-90/SEP-90

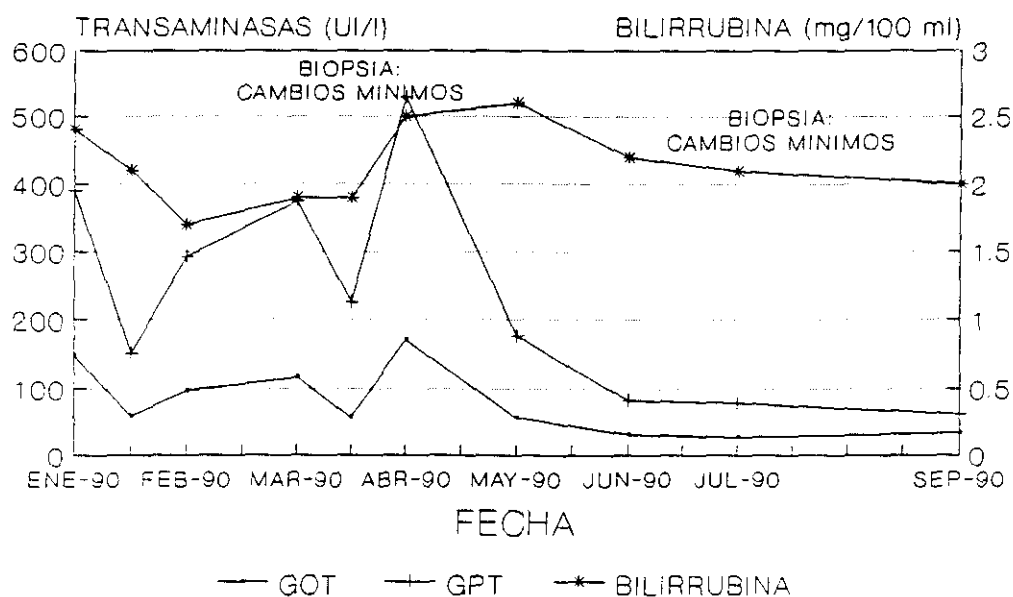


Figura 33: Perfil bioquímico en el seguimiento de THO 97. Una elevación mantenida de enzimas lleva a la realización de una biopsia en Marzo, informada como cambios mínimos y leve colestasis. En Julio mostró cambios mínimos. El perfil era casi normal.

bilirrubina 2,1) y el HBV-DNA era negativo.

-Paciente nº16 (THO 111, 20-1-90). Recuperó nivel normal de conciencia en pocas horas, retrasándose su extubación por neumonía nosocomial que fue tratada con Amikacina e Imipenem. A pesar de ello fue dado de alta de Intensivos al 5º día, bajo inmunosupresión con ciclosporina, corticoides y ATGAM. El perfil hepático no se había normalizado del todo (figura 34, página 222) y la biopsia del día 10 mostró rechazo agudo grado II, que fue tratado con bolos de esteroides, con buena respuesta. La biopsia del día 25 era de isquemia leve, con necrosis centrolobulillar mínima, siendo el HIDA y la ECO-Doppler normales. Al día siguiente fue dado de alta con GOT 21, GPT 58, FA 187, GGT 423 y bilirrubina 1,5.

La biopsia del día 147 era de hepatitis crónica activa, siendo la GPT 125, GOT 64, FA 77, GGT 104 y bilirrubina 1,6 (figura 35, página 223). La actividad de protrombina era del 100%. El DNA viral fue negativo en suero en Febrero y Julio. El HBsAg se había negativizado el día 11 postransplante, y en Septiembre del 90 seguía negativo. También el anti-HCV era negativo.

-Paciente nº17 (THO 120, 3-4-90). Ingresó en Intensivos consciente aunque bajo efectos de la anestesia, respondiendo a órdenes verbales y aquejando dolor difuso, con tendencia al sueño. Fue extubado el mismo día.



# ANALITICA THO 111

## ENE-FEB/90

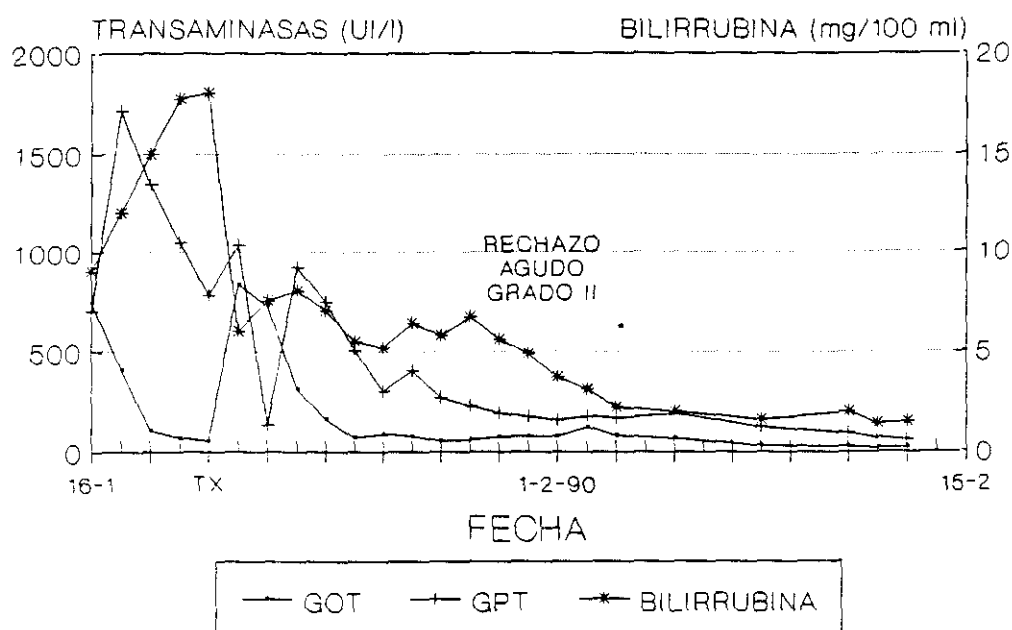


Figura 34: Representación gráfica de GOT, GPT y bilirrubina en el postoperatorio de THO 111. La persistencia de niveles altos lleva a la realización de una biopsia en el día 10, que muestra un rechazo grado II, que es tratado con bolos de esteroides. Repetida la biopsia el día 25 se informa como isquemia leve y necrosis centrolobulillar. Es dado de alta con analítica normal.

# SEGUIMIENTO THO 111

## FEB-SEP/90

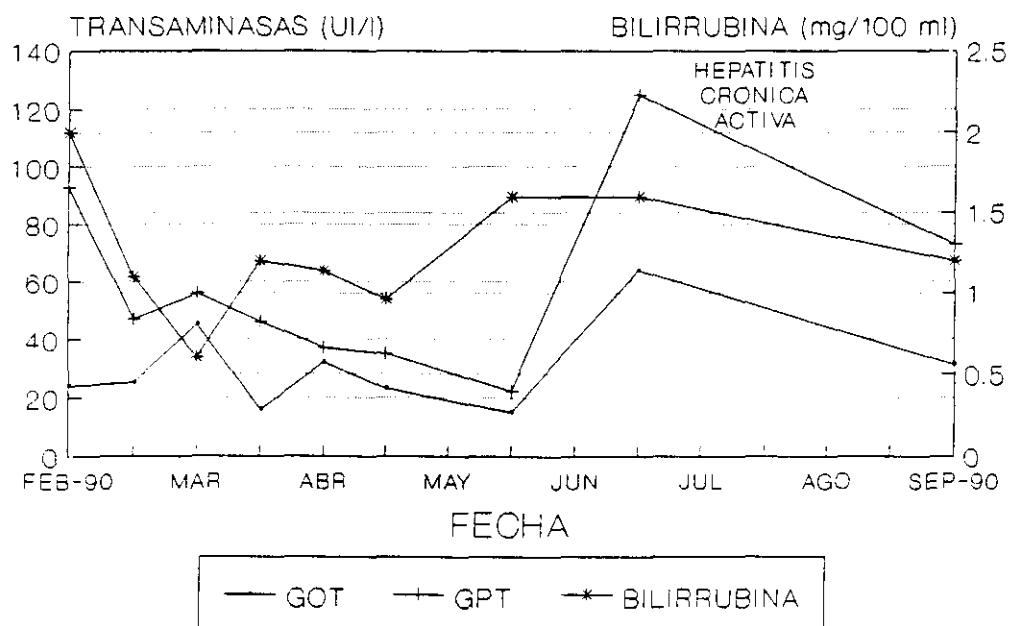


Figura 35: Gráfica del seguimiento bioquímico de THO 111. El leve deterioro analítico observado se correlaciona con una biopsia de HCA.

A partir del segundo día (figura 36, página 225) postoperatorio hubo un ascenso de los niveles enzimáticos (aunque con bilirrubina en disminución), con bilis escasa y de mala calidad por el Kehr, junto con pruebas de coagulación alteradas, comenzándose la administración de bolos de corticoides desde el día siguiente. El Eco-Doppler mostraba flujo portal y permeabilidad arterial con aumento de resistencia distal, sugerente de rechazo o isquemia. El paciente evolucionó hacia la mejoría, siendo trasladado a planta el 9-4-90. En esa misma fecha se realizó una biopsia hepática informada como sugestiva de lesión biliar, pero con alteraciones de difícil interpretación con posible isquemia o alteración primaria del hígado. Los niveles enzimáticos fueron mejorando lenta pero progresivamente, siendo dado de alta el 23-4-90, con GOT 30, GPT 219, bilirrubina 1.4. La biopsia del 18-4 mostraba signos de isquemia y en el cultivo apareció CMV.

Reingresó el 26-6-90 por fiebre y malestar general. Además presentaba dolor en cadera izquierda. Como antecedente, en el anterior ingreso había presentado una bacteriemia por estafilococo aureus. En la ecografía realizada ese día no se encontró asimetría valorable entre ambas caderas. La biopsia del 28-6-90 era de esteatosis, colangitis y cuerpos de Mallory-Weiss. El perfil hepático (figura 37, página 226) era prácticamente normal, con GOT 20, GPT 54, FA 184, GGT 324, bilirrubina 2,3. La TAC del 2-7-90 mostraba aumento de partes blandas y del líquido intraarticular, sin afectación ósea. Recibió tratamiento con

# ANALITICA P.O. THO 120

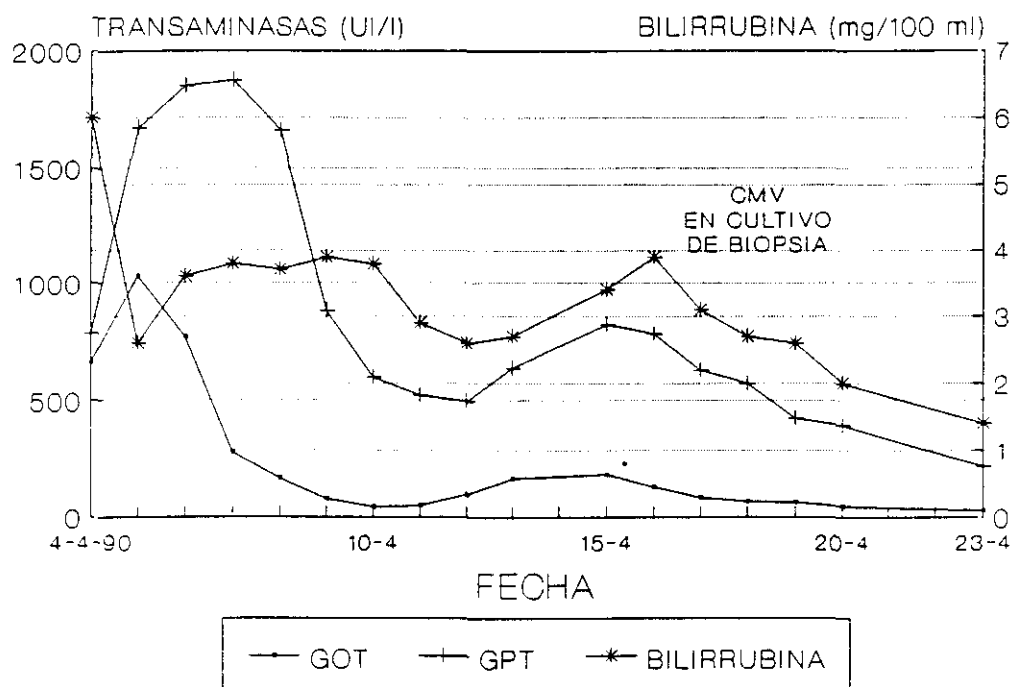


Figura 36: Perfil bioquímico postoperatorio de THO 120. Hay un aumento de las transaminasas en el segundo día, con disminución de la bilirrubina. Es tratado con corticoides. La biopsia del 9-4 muestra patología biliar. Es dado de alta el 25-4 con unos valores analíticos casi normales.

# SEGUIMIENTO THO120

## MAY-SEP/90

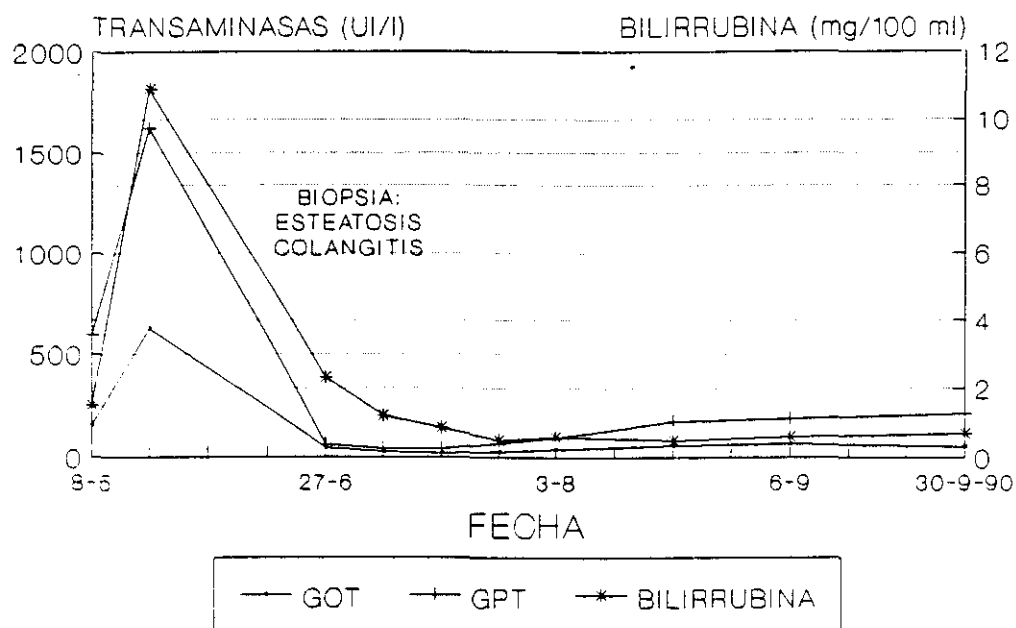


Figura 37: Analítica de seguimiento de THO 120. Ingresa el 26-6 por fiebre y malestar. La biopsia del 28-6 es de esteatosis y colangitis. La bioquímica posterior es normal.

Vancomicina desde el 29-6, cediendo progresivamente el dolor y mejorando la imagen radiológica en los controles sucesivos. El tratamiento antibiótico se mantuvo hasta finales de Agosto.

-Paciente nº18 (THO 142, 30-7-90). Presentó inicialmente una buena evolución, con pruebas funcionales hepáticas compatibles con buen funcionamiento del injerto y estabilidad hemodinámica y respiratoria, siendo posible la suspensión de ventilación mecánica y extubación a las 24 horas del ingreso.

En las siguientes 24 horas presentó deterioro gasométrico progresivo con insuficiencia respiratoria y cuadro compatible con edema agudo de pulmón, requiriendo reintubación, ventilación mecánica y soporte con drogas inotro-po-vasoactivas (dopamina y dobutamina) con pobre respuesta, teniendo que añadir vasodilatadores (nitroprusiato). Se realizó Ecocardiograma-2D que mostró aquinesia de ventrículo izquierdo en zona septal y resto del ventrículo con hipoquinesia marcada. No había valvulopatía y no se pudieron medir los diámetros de las cavidades por mala ventana. Ante la mala función ventricular, pese al soporte inotrópico mencionado y a la coexistencia de fibrilación auricular con respuesta rápida ventricular, se añadió digital y amrinona, pudiendo retirarse progresivamente el nitroprusiato y la dopamina por mejoría funcional. Presentó un episodio de taquicardia ventricular, sin repercusión hemodinámica, controlada con perfusión intravenosa de lidocaína.

Controlado el episodio de edema agudo pulmonar, la

progresiva mejoría permitió la reducción gradual de drogas y la suspensión de ventilación mecánica, con posterior extubación.

Fue dado de alta de UCI a los 14 días de su ingreso, con GOT 167, GPT 277, FA 268, GGT 239 y bilirrubina 4,1, no realizándose biopsia en ese momento por trombopenia (29000) e iniciándose tratamiento empírico con bolos de esteroides (figura 38, página 229).

-Paciente nº19 (THO 144, 5-8-90). Despertó a las pocas horas de su ingreso en Intensivos, permaneciendo posteriormente consciente. La función respiratoria fue buena, permitiendo la desconexión y extubación a las pocas horas del ingreso. Hemodinámicamente estable, no requirió fármacos vasoactivos ni presentó hipertensión arterial. La coagulación se normalizó a las 48 horas. Fue trasladado a planta el tercer día postoperatorio, con GOT 322, GPT 322, FA 57, GGT 55 y bilirrubina 2,9, bajo inmunosupresión con ciclosporina, esteroides y azatioprina. El 21-8 fue dado de alta con GOT 21, GPT 64, FA 138, GGT 431, bilirrubina 1.6 mg (figura 39, página 230).

# THO 142

## EVOLUCION BIOQUIMICA

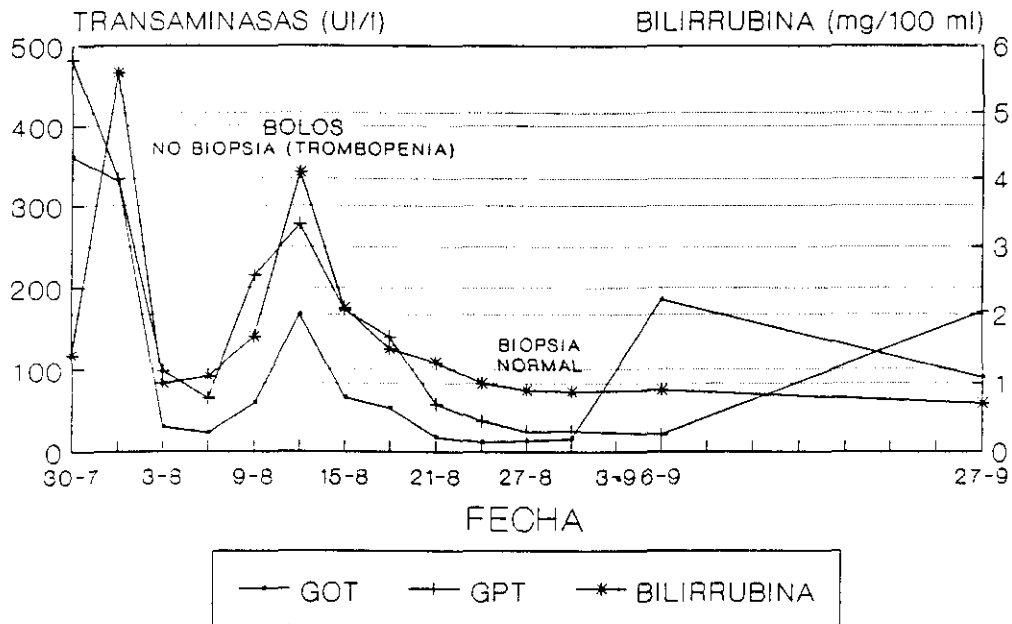


Figura 38: Gráfica de GOT, GPT y bilirrubina en el seguimiento de THO 142. Una elevación de los valores analíticos durante su ingreso en UCI, con trombopenia, llevó al tratamiento empírico con esteroides, con buena respuesta. Una biopsia posterior fue normal. Las transaminasas estaban algo elevadas a finales de Septiembre.



# THO 144

## EVOLUCION BIOQUIMICA

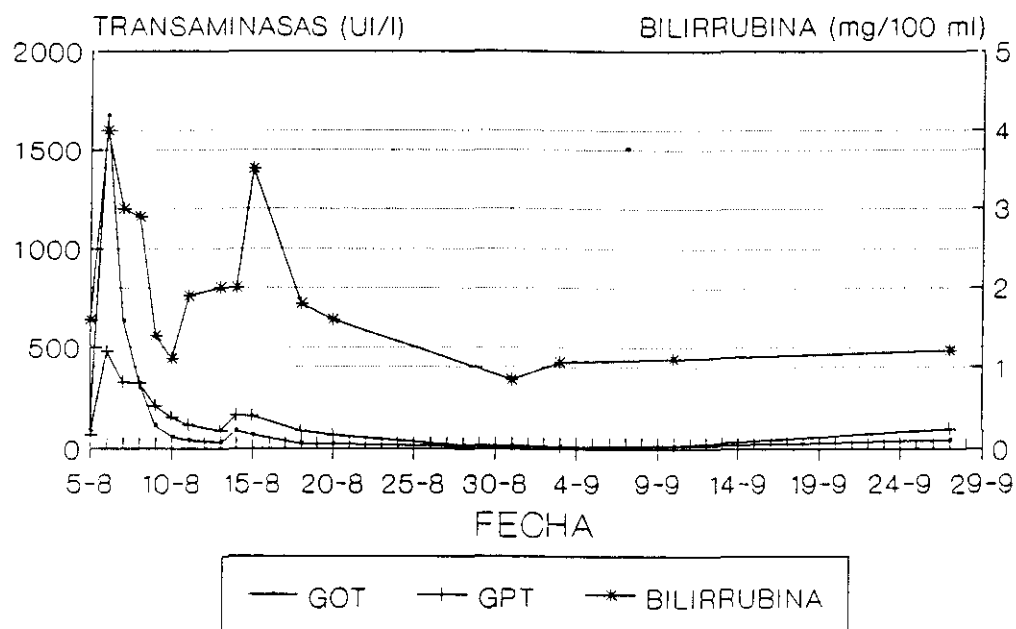


Figura 39: Evolución analítica de THO 144. Se observa un buen curso de transaminasas y bilirrubina. con valores normales durante el seguimiento.

## 2-EVOLUCION DE LOS MARCADORES VIRALES

-Paciente nº1 (THO 1, 22-4-86). Portador conocido de HBsAg desde 1982, su serología previa al trasplante hepático era HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+ (IgM-), anti-HBe+, anti-HBs-, anti-Delta-.

Una serología inmediatamente posterior al trasplante (25-4-86) fue similar a la previa. Sin embargo, en Mayo y Julio de 1986 presentaba HBsAg-, HBeAg-, anti-HBc+ (IgM-), anti-HBe + en Mayo y - en Julio, anti-HBs+ y anti-Delta.

-Paciente nº2 (THO 6, 9-8-86). La historia clínica del paciente señala una serología para virus B negativa en 1979, pero un HBsAg+ en 1980. Previamente al trasplante era HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+ (IgM-), anti-HBe+, anti-HBs-, anti-Delta-. No hubo seguimiento serológico del paciente, dada su evolución.

-Paciente nº3 (THO 20/49, 24-10-87/14-7-88). Su serología de Septiembre de 1987 mostraba un HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+ (IgM-), anti-HBe+, anti-HBs-, anti-Delta+. El HBV-DNA en suero fue negativo en Agosto y Septiembre. El HDV-RNA fue también negativo en ls mismas fechas.

Mantuvo el mismo patrón serológico durante los primeros meses postrasplante, presentando en Marzo y Abril de 1988 anti-HBs+. El HDV-RNA sérico se positivizó en Noviembre de 1987, y se mantuvo también así en Febrero y Marzo del 88 (con IgM anti-D+),

negativizándose en Abril. El HBV-DNA en suero fue +/- en Febrero del 88 (iniciándose tratamiento con Interferón en Marzo), negativo en Marzo y Abril, y positivo a finales de Abril. Se negativizó el 20-6-88, siendo el paciente retrasplantado en Julio. El patrón de antígenos y anticuerpos seguía siendo el mismo en esas fechas. El HBV-DNA en linfocitos era positivo en Marzo y Abril de 1988.

-Paciente nº4 (THO 28, 15-2-88). HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc+, anti-HBs-, anti-Delta+ antes del trasplante. No se determinó HBV-DNA previo al trasplante. Mantuvo el mismo patrón hasta finales de 1989, cuando perdió el HBeAg. En Junio de 1990 perdió el HBsAg y positivizó el anti-HBs. Las determinaciones repetidas de HBV-DNA y HDV-RNA sérico fueron negativas (perdió también la IgM anti-D), a excepción de una muestra de Mayo del 88 donde el HBV-DNA era positivo. El HBV-DNA en CMSP fue positivo en tan solo una ocasión, Diciembre de 1988, y en una biopsia de Febrero de 1990 se detectó HBV-DNA en biopsia hepática, en forma lineal.

-Paciente nº5 (THO 30, 24-2-88). HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+ (IgM-), anti-HBe+, anti-HBs-, anti-Delta-, HBV-DNA- en Febrero de 1988.

Una serología de 18-3-88 mostró HBsAg-, anti-HBe+, anti-HBs-, pero en Mayo era ya HBsAg+, y en Agosto perdió el anti-HBe, haciéndose HBeAg+. Mantuvo hasta su muerte este mismo patrón serológico. El HBV-DNA fue positivo desde Junio de 1988 hasta el

final, coincidiendo con la positivización del HBsAg (fue a finales de Julio cuando reingresó por elevación enzimática y la histopatología era sugestiva de hepatitis). Ya en Abril del 88 el HBV-DNA aparecía HBV-DNA en CMSP. En Junio aparecía DNA viral en biopsia hepática.

-Paciente nº6 (THO 38, 13-4-88). HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+ (IgM-), anti-HBe+, anti-HBs, anti-Delta-, HBV-DNA - antes del trasplante.

Perdió el HBsAg con el trasplante, permaneciendo los demás resultados iguales hasta la actualidad, con la excepción del anti-HBs, que fue positivo en los primeros meses postrasplante. Las determinaciones de HBV-DNA en suero fueron repetidamente negativas. Sólo en una ocasión, en Diciembre de 1988, aparecía HBV-DNA en CMSP. El anti-HCV es negativo.

-Paciente nº7 (THO 41, 15-5-88). HBeAg-, anti-HBe+, anti-HBc+(IgM-), anti-Delta+, HBV-DNA-, HDV-RNA- previo al trasplante. Presentó HBV-DNA débilmente positivo y HDV-RNA+ en Noviembre de 1987, con negativización espontánea.

Este paciente mantuvo el mismo patrón serológico hasta su muerte. Sin embargo, en Julio de 1989 se manifestaron el HBV-DNA y HDV-RNA+. Unos meses antes, Septiembre del 88, mostró un cuadro de hepatitis lobulillar y en Agosto del 89 la biopsia era de hepatitis crónica activa (de Junio del 88 a Enero del 89 la IgM anti-D pasó de 0,378 a 1,987). En Octubre del 89 se inició

tratamiento con Interferón (aparecía también HBV-DNA en biopsia hepática), y la muestra de Noviembre fue negativa para el HBV-DNA en suero, manteniéndose así hasta su muerte en espera de retrasplante (HBV-DNA y HDV-RNA negativos el 15-1-90).

-Paciente nº8 (THO 52/59, 2-8-88/9-10-88). Trasplantada por una hepatitis fulminante, presentaba el siguiente patrón serológico: HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc+(IgM+), anti-HBe+, anti-HBs-, anti-Delta-. La determinación posterior de muestras de suero de la fecha del trasplante reveló HBV-DNA y HDV-RNA negativos.

En las serologías posteriores al trasplante, mantuvo el HBsAg, perdiendo el HBeAg y el anti-HBe. El HBV-DNA y HDV-RNA fueron repetidamente negativos. Sin embargo, había HBV-DNA en hígado el día del retrasplante.

-Paciente nº9 (THO 63, 14-11-88). HBeAg+, anti-HBc+(IgM-), anti-HBs-, anti-Delta-, HBV-DNA- antes del trasplante.

Negativizó el HBsAg desde la primera muestra postintervención hasta su muerte, mostrando anti-HBs+. A partir de Diciembre de 1989 perdió también el anti-HBe. El HBV-DNA sérico fue repetidamente negativo. El anti-HCV era negativo.

-Paciente nº10 (THO 65, 2-12-88). HBeAg+, anti-HBc+(IgM-), anti-HBs-, anti-Delta-, HBV-DNA- antes del trasplante. El HBV-DNA era débilmente positivo en Septiembre del 88, por lo que fue

tratado con Interferón. El HBV-DNA en CMSP era positivo en Octubre y el 2 de Diciembre, día del trasplante.

Después del trasplante, en las dos únicas muestras disponibles de Diciembre y Enero, había perdido el HBsAg.

-Paciente nº11 (THO 72, 4-1-89). HBeAg-, anti-HBe+, anti-HBc+(IgM-), anti-HBs-, anti-Delta-, HBV-DNA- en Enero del 89.

Perdió el HBsAg sin positivizar el anti-HBs, y en 1990 mostró anti-HBe. El HBV-DNA sérico fue negativo durante el seguimiento, excepto en una muestra (4-90). Presentó también HBV-DNA en CMSP en Julio del 90. El anti-HCV es negativo.

-Paciente nº12 (THO 77, 19-3-89). Mantuvo HBeAg desde 1981 a 1988, seroconvirtiendo en verano de ese año. Antes del trasplante era HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+(IgM-), anti-HBe+, anti-HBs-, anti-Delta-, HBV-DNA-, HDV-RNA-.

Aunque el HBsAg se mantuvo inicialmente, desapareció en Junio de 1989. No hubo ningún otro cambio serológico, persistiendo la negatividad del anti-HBs. El HBV-DNA ha sido negativo en suero, CMSP e hígado. El anti-HCV es negativo en la actualidad.

-Paciente nº13 (THO 80, 12-4-89). Trasplantada por una hepatitis fulminante, presentaba HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc IgM+, anti-HBe+, anti-Delta-. La determinación posterior de muestras de suero mostró HBV-DNA- y HDV-RNA- en la fecha del trasplante.

El HBsAg se negativizó después de un mes de la intervención para positivizarse a las dos semanas, permaneciendo así hasta la actualidad. El HBeAg fue negativo desde el trasplante hasta Septiembre del 89 y el anti-HBc IgM se mantuvo positivo en todo momento. El anti-HBe desapareció en Mayo del 89. En Mayo de 1989 apareció IgM anti-Delta, que permanecía en Julio a un nivel escasamente superior al corte (0,22), para desaparecer posteriormente. El HBV-DNA era positivo desde Julio de 1989, y el HDV-RNA fue negativo en muestras posteriores al trasplante. Apareció también HBV-DNA en biopsia hepática (Diciembre 1989).

-Paciente nº14 (THO 90, 11-8-89). HBeAg-, anti-HBc+(IgM-), anti-HBe+, anti-Delta+, HBV-DNA- previo al trasplante.

Continuó con HBsAg después del trasplante, hasta Marzo del 90, fecha en que comenzaba su segundo ciclo de Foscarnet, manteniéndose negativo desde entonces. El anti-HBe+ y el anti-HBs- no variaron. Sin embargo, hubo seroconversión al HCV en Septiembre del 90. El HBV-DNA sérico por hibridización y el HDV-RNA fueron repetidamente negativos durante el seguimiento. También la IgM anti-D es negativa desde el trasplante. Tan sólo en una determinación aparecía HBV-DNA en linfocitos.

-Paciente nº15 (THO 97, 26-9-89). Este paciente fue puesto es lista de espera con la siguiente serología: HBsAg-, anti-HBc- y anti-HBe-. Presumiblemente se infectó en el tiempo de espera hasta el trasplante. Se le asignaron fechas concretas para la

vacunación anti-HBV, sin que ésta se llevara a cabo. El día del trasplante era HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc+ (IgM-), anti-HBe-, anti-Delta-.

El HBsAg, HBeAg y anti-HBc persistía positivos, con anti-HBe y anti-HBs negativos. El HBV-DNA sérico fue positivo en Marzo del 90, pero se había negativizado en Julio. Tampoco aparecía en CMSP y biopsia hepática.

-Paciente nº16 (THO 111, 20-1-90). Trasplantado por hepatitis fulminante, con HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc+(IgM+), anti-HBe+/-, anti-Delta-.

A los 11 días del trasplante el HBsAg era negativo, y se mantenía así en Septiembre del 90. El HBV-DNA en suero fue negativo en Febrero y Julio del 90. Aparecía HBV-DNA en linfocitos en Septiembre de 1990. El anti-HCV era negativo.

-Paciente nº17 (THO 120, 3-4-90). HBeAg-, anti-HBc+(IgM-), anti-HBe+, anti-Delta- antes del trasplante. El HBV-DNA en suero pretrasplante fue repetidamente negativo, incluido el de la fecha de la intervención.

El HBsAg desapareció en Abril del 90 y el anti-HBe en Septiembre del mismo año. El anti-HBs era de 79 mUI/ml en Abril de 1990, pero desapareció en Septiembre, por lo que se comenzó pauta de vacunación a partir del 9-10-90. El anti-HCV fue negativo en Abril y Septiembre de 1990, y el HBV-DNA sérico en todas las determinaciones postrasplante. En Julio se detectó HBV-



DNA en CMSP.

-Paciente nº18 (THO 142, 30-7-90). HBeAg-, anti-HBc+(IgM-), anti-HBe+, anti-Delta-, HBV-DNA- previo al trasplante.

Mantuvo el HBsAg y todos los demás marcadores serológicos con el mismo signo durante los dos primeros meses del seguimiento, incluyendo el HBV-DNA en suero, CMSP y biopsia hepática.

-Paciente nº19 (THO 144, 5-8-90). Aunque en Noviembre de 1989 presentaba según informe de su Centro de procedencia HBeAg+ y HBV-DNA+, ya en Febrero del 90 era HBeAg- y HBV-DNA-. Así, cuando se trasplantó era HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc+(IgM-), anti-HBe+, anti-HBs-, anti-Delta-, HBV-DNA-.

La administración de inmunoglobulina intra- y postoperatoria en este caso fue según el nuevo protocolo: 5 ml en fase anhepática, 5 ml al terminar el trasplante, 5 ml a los seis días y siempre que los niveles de anti-HBs fueran menores de 100 mUI/ml.

El HBsAg fue +/- a los 9 y 15 días de la intervención, positivizándose claramente a las 7 semanas. En esta fecha también se había positivizado el HBeAg, con anti-HBe-. El anti-HBs era de 54 a los 9 días y de 24 a los 15 días, siendo negativo a las 5 semanas. A finales de Septiembre, el HBV-DNA era negativo en suero, pero aparecía en CMSP.

En las tablas que se pueden ver en las páginas 240, 241, y 242 se resume el perfil virológico de los pacientes, antes del trasplante (y del inicio del tratamiento con interferón si lo hubo) y en la última determinación disponible.

Claramente se ve que ninguno de los grupos de pacientes sigue un patrón definido, pues la variabilidad de resultados es muy considerable.

El único paciente HBeAg+, HBV-DNA+ pretratamiento tuvo un seguimiento muy corto (33 días).

De los tres HBeAg+, HBV-DNA-, una falleció cuatro meses después del primer trasplante, con HBsAg+ y HBV-DNA-, otro a los 22 meses aparentemente libre de recidiva (HBsAg-, HBV-DNA- y biopsia normal) y la tercera vivía a los 17 meses de una hepatitis fulminante, pero con HBsAg+, HBeAg+, HBV-DNA+, y HCA con sobreinfección por virus Delta.

De tres pacientes HBeAg+ en los que no se pudo determinar el HBV-DNA sérico preoperatoriamente, una vivía 31 meses después del trasplante con HBsAg-, HBV-DNA-, y biopsia hepática normal, otro presentaba HBsAg+, HBeAg+, HBV-DNA- y biopsia normal, y el último era HBsAg-, HBeAg-, HBV-DNA-, con HCA en la biopsia y anti-HCV-.

Entre los pacientes HBeAg-, había dos que presentaron HBV-DNA+ en algún momento de su estudio preoperatorio. Ambos mostraron HBsAg después del trasplante. En el primero se objetivó

TABLA RESULTADOS DE ESTUDIOS VIROLOGICOS  
PACIENTES HBsAg+ HBeAg+ PRETRASPLANTE

PRETRASPLANTE		THO	INTERFERON	ESTADO FINAL O ACTUAL		
HBeAg	HBV-DNA			HBsAg	HBeAg	HBV-DNA
+	+	65	SI	F	-	-
+	-	52		F	+	-
+	-	63	SI	F	-	-
+	-	80		V	+	+
+	N.D.	28		V	-	-
+	N.D.	97		V	+	-
+	N.D.	111		V	-	-

N.D.: no determinado, F: fallecido, V: vivo

Tabla I: Resultados de las determinaciones de HBV-DNA sérico en pacientes que eran HBsAg+/ HBeAg+ antes del trasplante. THO corresponde al número de trasplante de la serie general. Se especifica si fueron o no tratados con interferón. La parte de la derecha de la tabla representa la última determinación de cada paciente.

TABLA RESULTADOS DE ESTUDIOS VIROLOGICOS  
PACIENTES HBsAg+ HBeAg- PRETRASPLANTE

PRETRASPLANTE		THO	INTERFERON	ESTADO FINAL O ACTUAL			
HBeAg	HBV-DNA			HBsAg	HBeAg	HBV-DNA	
-	+	41	SI	F	+	-	-
-	+	144	SI	V	+	+	-
-	-	20	SI	F	+	-	-
-	-	30		F	+	+	+
-	-	38		V	-	-	-
-	-	72		V	-	-	-
-	-	77		V	-	-	-
-	-	90	SI	V	-	-	-
-	-	120		V	-	-	-
-	-	142	SI	V	+	-	-
-	N.D.	1		F	-	-	N.D.
-	N.D.	6		F	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: no determinado, F: fallecido, V: vivo

Tabla II: Esquema de los resultados de la determinación de antígenos y HBV-DNA en pacientes que eran HBsAg+/ HBeAg- antes del trasplante. Se precisa el número de trasplante de la serie general (THO) y si fueron o no tratados con interferón. La parte de la derecha de la tabla representa los últimos resultados obtenidos de cada paciente.

TABLA RESULTADOS DE ESTUDIOS VIROLOGICOS  
PACIENTES HBsAg+ Anti-D+

PRETRASPLANTE				THO IF		ESTADO FINAL O ACTUAL					
HBeAg	Anti D	HBV DNA	HDV RNA			HBsAg	HBeAg	Anti D	HBV DNA	HDV RNA	
-	+	-	-	20	SI	+	-	+	-	-	F
+	+	N.D.	N.D.	28		-	-	+	-	-	V
-	+	+	+	41	SI	+	-	+	-	-	F
-	+	-	-	90	SI	-	-	+	-	-	V
+	-	-	-	80		+	+	+	+	-	V

N.D.: no determinado, F: fallecido, V: vivo

Tabla III: Resultados de la determinación de antígenos y genoma viral de los pacientes con coinfección por virus B y D. Se especifica el número de trasplante de la serie general (THO) y si fueron tratados o no con interferón. La parte de la derecha de la tabla corresponde a los últimos resultados de cada paciente.

hepatitis viral en la biopsia antes del desarrollo de rechazo crónico y se negativizó el HBV-DNA con tratamiento con IF. El THO 144 presentó HBeAg+, pero su seguimiento era muy corto y no había por lo mismo objetivación histológica de recidiva.

Sólo cuatro de los ocho pacientes HBeAg-, HBV-DNA- volvieron a manifestar HBsAg en el tiempo de estudio. Dos de ellos mostraron HBV-DNA postrasplante, negativizándose en uno tras tratamiento con interferón, siendo retrasplantado. Ambos fallecieron. Un tercero desarrolló una HCA que evolucionó a cirrosis seis meses después del trasplante, y perdió el HBsAg un mes más tarde. El cuarto tenía un seguimiento muy corto (2 meses), con HBV-DNA negativo por el momento.

De los otros cuatro HBeAg-, HBV-DNA-, con HBsAg- postrasplante, dos tenían biopsia con hepatitis (una crónica activa y otra crónica persistente) con anti-HCV-.

Los dos pacientes HBeAg- en los que no se pudo determinar el HBV-DNA pretrasplante tuvieron un seguimiento muy corto.

De los cuatro pacientes trasplantados con coinfección por virus Delta dos fallecieron tras recidiva comprobada, otro mostraba ya una cirrosis seis meses después del trasplante y la única mujer estaba libre de enfermedad 31 meses después de la intervención.

Otra mujer se sobreinfectó con virus Delta, al parecer, postrasplante, aunque los niveles de IgM anti-D eran muy bajos para posteriormente desaparecer y el HDV-RNA era negativo.

En las dos tablas siguientes (IV y V) (pág. 244 y 245) se

# GENOMA VIRAL (HBV-DNA) PRE                      OLT                      POST

SUERO	CMSP	BIOPSIA		SUERO	CMSP	BIOPSIA
-	ND	ND	30	+	+	+
-	-	ND	38	-	+	-
-	ND	ND	52	-	-	+
-	-	+	59	-	-	ND
-	+	+	63	-	-	ND
+	+	+	65	ND	ND	ND
-	-	-	72	+	+	ND
-	-	-	77	-	-	-
ND	ND	ND	97	+	-	-
ND	ND	ND	111	-	+	-
-	+	ND	120	-	+	-
-	ND	ND	142	-	-	-
+	ND	ND	144	-	+	ND

Tabla IV: Esquema de los resultados del estudio de genoma viral de los pacientes infectados por virus B de la hepatitis.

ND: no determinado. Se representa el número de trasplante de la serie general.

Aparece como positiva cualquier determinación en la que al menos haya habido una muestra positiva.

# GENOMA VIRAL (HBV-DNA Y HDV-RNA) PRE                      OLT                      POST

HBV			HDV		HBV			HDV	
SUERO	CMSP	BIOPSIA			SUERO	CMSP	BIOPSIA		
-	+	ND	-	20	+	+	-	+	
ND	ND	ND	ND	28	+	+	+	-	
+	-	-	-	41	+	-	+	+	
-	-	-	-	90	-	+	-	-	
-	-	-	-	80	+	-	+	-	

Tabla V: Aparecen representados los resultados de la determinación de HBV-DNA y HDV-RNA de los pacientes con coinfección por virus B y D.

ND: no determinado. Aparecen los números de trasplante de la serie general.

Cualquier resultado se representa como positivo si hay al menos una determinación en la que lo es.



reflejan los resultados de aislamiento de genoma viral en suero, CMSP y biopsia hepática de todos estos pacientes, antes y después del trasplante (aparece como positiva cualquier determinación aislada que así haya resultado, independientemente que el resto de las muestras fueran negativas).

Observando estas tablas se comprueba que hay pacientes con histología normal y persistencia postoperatoria de HBsAg que mostraron HBV-DNA excepcionalmente (OLT 28), y otros con hepatitis, HBsAg-, anti-HCV- y HBV-DNA- (OLT 38) o positivo en una determinación aislada (OLT 72) que presentaron HBV-DNA en CMSP en algún momento.

En el apartado 6 (RECIDIVA) se describen en detalle los resultados resumidos en las tablas previas, en relación con la persistencia de infección por el virus B de la hepatitis.

### 3-TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES

La utilización de interferón alfa hizo que en todos los casos en que se administró se negativizara el HBV-DNA por hibridación.

El paciente nº3 (THO 20), comenzó el tratamiento a principios de Marzo de 1988. Habiendo negativizado el HBV-DNA a finales de dicho mes y en Abril, mostró DNA viral en suero en Junio, pero volvió a desaparecer éste a finales de este último mes y en Julio. Ello posibilitó el retrasplante (THO 49), pues el protocolo utilizado permitía la técnica en pacientes HBsAg+

con HBV-DNA-. También el HDV-RNA, a pesar de aparecer en Febrero y Marzo de 1988, desapareció en Abril.

En el paciente nº7 (THO 41) se utilizó también el tratamiento con interferón con posterioridad a la realización del trasplante. En este caso, se consiguió la desaparición del HBV-DNA antes del primer mes de tratamiento, y se mantuvo de esta forma hasta que, en espera de retrasplante, murió de insuficiencia hepática. El HDV-RNA fue también positivo antes del tratamiento, y desapareció con el mismo.

En los demás casos tratados, el HBV-DNA se negativizó poco después del inicio del tratamiento o permaneció ausente hasta la realización del trasplante. En THO 65 desapareció antes del mes de tratamiento, y en THO 144 había desaparecido poco antes del comienzo del mismo, siendo negativo en todo momento hasta la intervención. En THO 63, THO 90 y THO 142 no se detectó DNA viral en ningún momento del estudio preoperatorio.

En la tabla siguiente (pág. 248, tabla VI) se esquematiza la situación pre- y postratamiento.

En la evolución individual del THO 90 se describen los pormenores de la utilización de Foscarnet en dicho caso.

TABLA TRATAMIENTO CON INTERFERON  
PACIENTES HBsAg+ PRETRASPLANTE

PREINTERVENCION			THO	IF	ESTADO FINAL O ACTUAL			
HBV-DNA		HBeAg			HBsAg	HBeAg	HBV-DNA	
PRE-IF	POST-IF							
+	-	-	20	POST	+	-	-	F
+	-	-	41	POST	+	-	-	F
+	-	+	65	PRE	-	-	-	F
-	-	+	63	PRE	-	-	-	F
-	-	-	90	PRE	-	-	-	V
-*	-	-	142	PRE	+	-	-	V
-	-	-	144	PRE	+	+	-	V

F: fallecido, V: vivo, IF: interferon, POST: postrasplante, PRE: pretrasplante

\* (+) poco antes del inicio del tratamiento

Tabla VI: Esquema de los resultados del tratamiento con interferón. Dos pacientes fueron tratados después del trasplante y cinco lo fueron antes del mismo. Se representa el número de trasplante de la serie general. La parte derecha de la tabla muestra los resultados de la última muestra de cada paciente.

## 4-RESULTADOS DE INMUNOPROFILAXIS

De los 19 pacientes tratados, 15 recibieron alguna dosis de vacuna antes o después del trasplante, como se ha comentado previamente. Además en cuatro de ellos se utilizó también HBIG.

La respuesta de producción de anticuerpos fue muy variable, y en general escasa. En la tabla siguiente se aprecia qué individuos presentaron anti-HBs, y la pauta de profilaxis empleada:

OLT	VACUNA/PAUTA	HBIG	anti-HBs
1	i/o	40 cc i/o	SI
6	i/o	40 cc i/o	?
20/49	i/o + 3 POST	40 cc i/o + 15 cc POST	SI
28	1 PRE + 3 POST		SI
30	2 PRE + 2 POST		NO
38	1 PRE + 3 POST		SI
41	3 PRE + 1 POST		NO
52/59	NO		NO
63	3 POST		SI
65	NO		NO
72	3 PRE + 1 POST		NO
77	4 POST		NO
80	NO		NO
90	1 POST		NO

97	NO		NO
111	4 POST		SI
120	1 POST		SI
142	2 POST		NO
144	3 PRE	10 cc i/o + 15 cc POST	SI

Se observa que 8 de los 18 pacientes de los cuales hay datos de anti-HBs postoperatorios presentaron en algún momento de su evolución anticuerpos por encima de 10 mUI/ml. Ahora bien, si descartamos el primer caso por su corto seguimiento, sólo uno de los ocho mantuvo los niveles durante todo el tiempo (OLT 63). Además hay que tener en cuenta la utilización de HBIG en OLT 1, 20 y 144, pues en OLT 144 el anti-HBs fue positivo tan solo hasta 25 días después del trasplante, si bien en OLT 20 el anti-HBs no apareció hasta 5 meses después del trasplante para desaparecer en el mes siguiente. Es interesante observar que OLT 28 presentó anti-HBs en Junio, coincidiendo con la desaparición de HBsAg del suero. OLT 38 mantuvo anti-HBs sólo durante los primeros meses postrasplante, aunque el HBsAg seguía siendo negativo. OLT 111 no tuvo anti-HBs hasta nueve meses después del trasplante, tras recibir la cuarta dosis de vacuna. OLT 120 perdió el anti-HBs en Septiembre de 1990, por lo que se comenzó pauta de vacunación.

## 5-MORBIMORTALIDAD GENERAL

En las siguientes líneas revisaremos brevemente distintos aspectos de morbilidad, comparando los pacientes HBsAg+ con el resto de la serie y subgrupos de la misma.

La frecuencia de rechazo en la serie global de 157 trasplantes fue de 63,7% órganos que en algún momento de su evolución presentaron un cuadro de rechazo agudo y 16 que mostraron rechazo crónico. Existen además dudas respecto al diagnóstico de rechazo crónico en otros seis órganos, pendientes de confirmación mediante nueva biopsia.

Un 33,1% de los órganos presentaban rechazo agudo en la biopsia de segunda semana postrasplante.

Un 42,8% (9/21) de los trasplantes en pacientes HBsAg+ mostraron signos de rechazo agudo en cualquier momento de su evolución, siendo la cifra de 66,1% (90/136) en los HBsAg- ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, la incidencia de rechazo agudo en la segunda semana no tuvo diferencias significativas entre los dos grupos (36,7% en HBsAg- [50/136] y 28,5% en HBsAg+ [6/21]).

Tampoco hubo diferencia significativa en la frecuencia de rechazo crónico, pues ésta fue del 10,2% (14/136) en trasplantes en pacientes HBsAg- y del 9,5% (2/21) en HBsAg+.

Entre las complicaciones vasculares, hubo cuatro casos de trombosis portal postoperatoria (2,9%) y siete de trombosis de la arteria hepática (5,1%) en pacientes HBsAg-. En los HBsAg+, se dieron dos casos de trombosis arterial (9,5%) y ninguno de

trombosis portal.

Hubo complicaciones biliares en siete casos de anastomosis colédoco-coledociana y tres hepático-yeyunostomías. Las primeras consistieron en cinco fístulas y dos estenosis. Dos (9,5%) de los pacientes HBsAg+ presentaron complicaciones biliares: OLT1 y OLT80. Un 5,8% (8/136) de los HBsAg- tuvieron que ser reintervenidos en el mismo período por problemas biliares.

Un 68% de los enfermos de la serie global presentaron al menos un episodio de infección severa por hongos o bacterias. Esta cifra no se superó en los HBsAg+. Asimismo, la tasa de infección por CMV no fue superior en estos pacientes, pues la tasa global es de aproximadamente un 80% (teniendo en cuenta positividad de cualquier cultivo), siendo casi la mitad de estos casos por infección severa (hepatitis, neumonitis, viremia sintomática).

Se evidenció pancreatitis aguda <sup>5</sup> clínicamente en solo dos casos. Uno de ellos fue OLT 21/49, después del retrasplante, y el otro OLT 81. El primer caso era HBsAg+. La indicación de trasplante fue en el otro caso por hepatitis fulminante.

La supervivencia actuarial de toda la serie (figura 40, página 253) se sitúa en un 71,3% al año y 63,3% a dos y cuatro años. La comparación de curvas de supervivencia entre pacientes cirróticos y no cirróticos no muestra significación (figura 41, página 254). Tampoco lo muestran las cirrosis HBsAg+ con las HBsAg- (figura 42, página 255).

La comparación de supervivencia entre pacientes con HBsAg+

## SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA SERIE

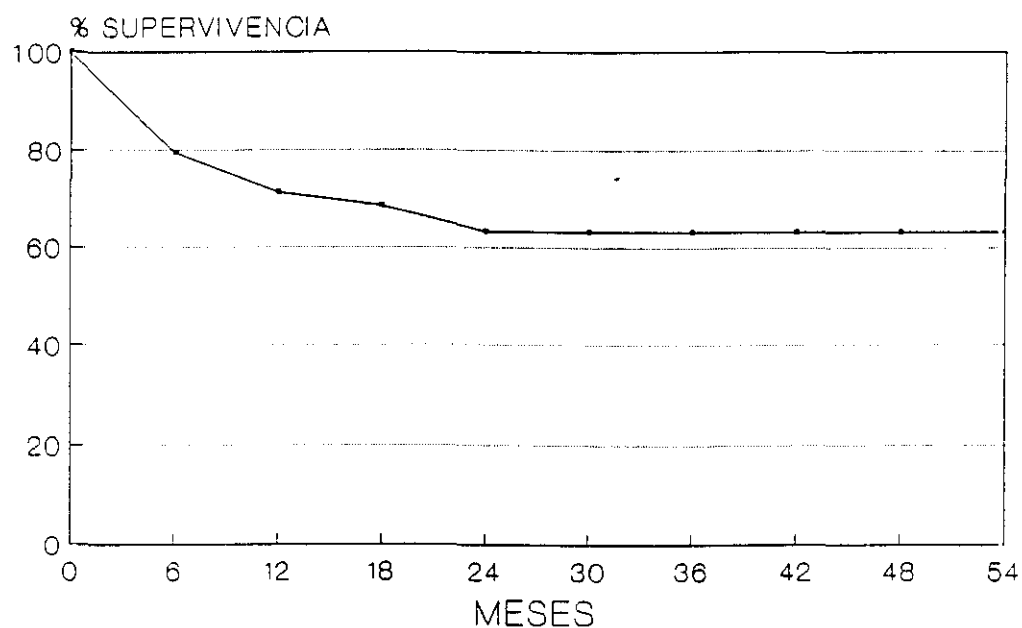


Figura 40: Representación de la supervivencia de la serie global de trasplantes hepáticos del Hospital 12 de Octubre, a 30-9-90. Un 71,3% de los pacientes viven al año, y 63,3% a dos y tres años.



## COMPARACION DE SUPERVIVENCIAS CIRROTICOS/ NO CIRROTICOS

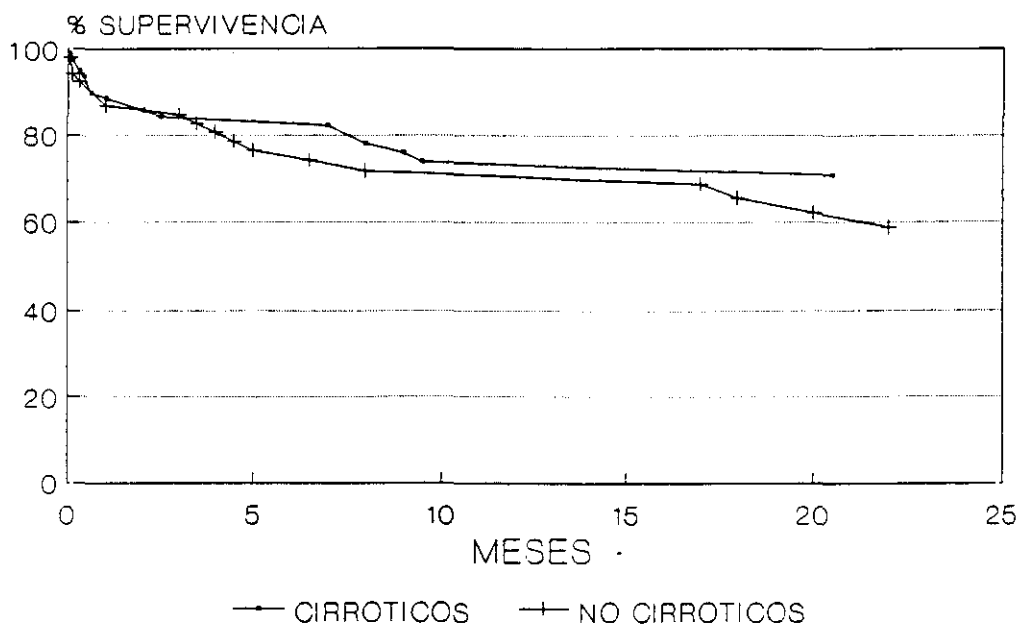


Figura 41: Se comparan mediante estas dos curvas la supervivencia de pacientes cirróticos y no cirróticos. La diferencia no es estadísticamente significativa [ $p= 0,47$  (Wilcoxon-Breslow),  $p= 0,34$  (Mantel-Cox)].

## SUPERVIVENCIA CIRROSIS HBsAg+/CIRROSIS HBsAg-

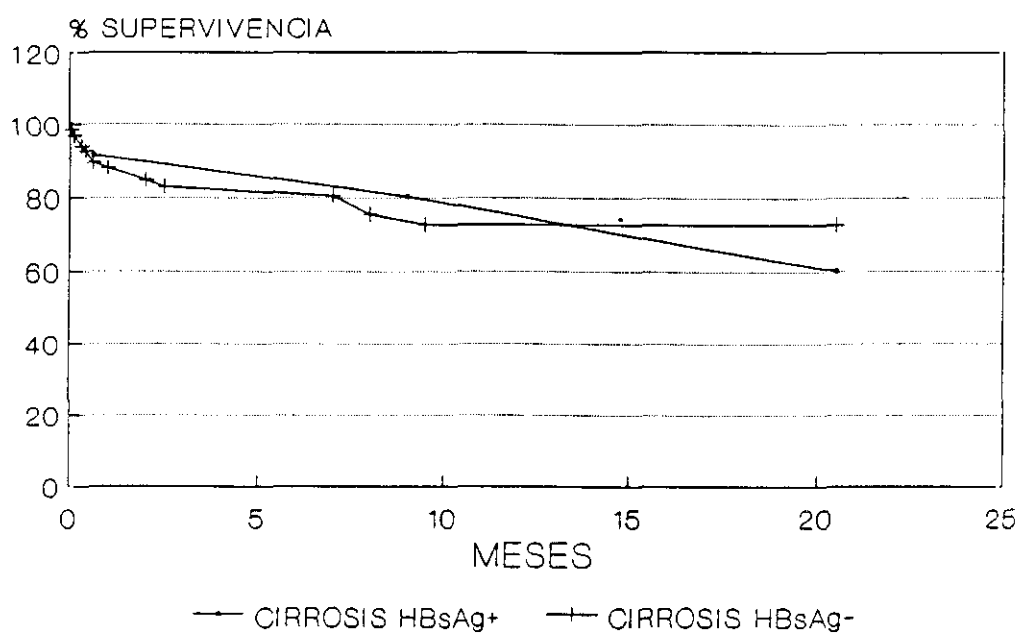


Figura 42: Comparación de las curvas de supervivencia de cirrosis HBsAg+ y HBsAg-. No hay diferencias estadísticamente significativas. Chi cuadrado= 0.7.

y HBsAg- no es significativa (figura 43, página 257), como tampoco lo es la de las curvas de los HBeAg+, HBsAg+/HBeAg- y HBsAg- entre sí (figura 44, página 258).

No hay diferencia significativa entre la supervivencia de pacientes HBsAg+ y afectos de cirrosis biliar primaria (figura 45, página 259), ni entre trasplantados HBsAg+/etílicos (figura 46, página 260).

Tampoco la hay entre cirróticos HBsAg+ y cirrosis biliar primaria (figura 47, página 261), cirrosis biliar secundaria (figura 48, página 262), cirrosis postnecrótica HBsAg- (figura 49, página 263), cirrosis alcohólica (figura 50, página 264), cáncer (figura 51, página 265) y fallo hepático fulminante o subagudo (figura 52, página 266).

La clasificación de los pacientes cirróticos HBsAg+ según Child-Pugh-Murray no tuvo una correlación adecuada con la supervivencia en nuestra corta serie de pacientes trasplantados. Así, el único paciente en estadio A había fallecido (THO 20), de 9 en estadio B estaban vivos 7 y de 2 en estadio C estaban los dos vivos (THO 90 y 97).

## 6-RECIDIVA

Es difícil concretar el concepto de recidiva en la hepatitis B postrasplante, y compararlo con los resultados de otros grupos. Describiremos en este apartado los resultados de serología habitual (antígenos y anticuerpos) congruentes con persistencia

## SUPERVIVENCIA HBsAg+/HBsAg-

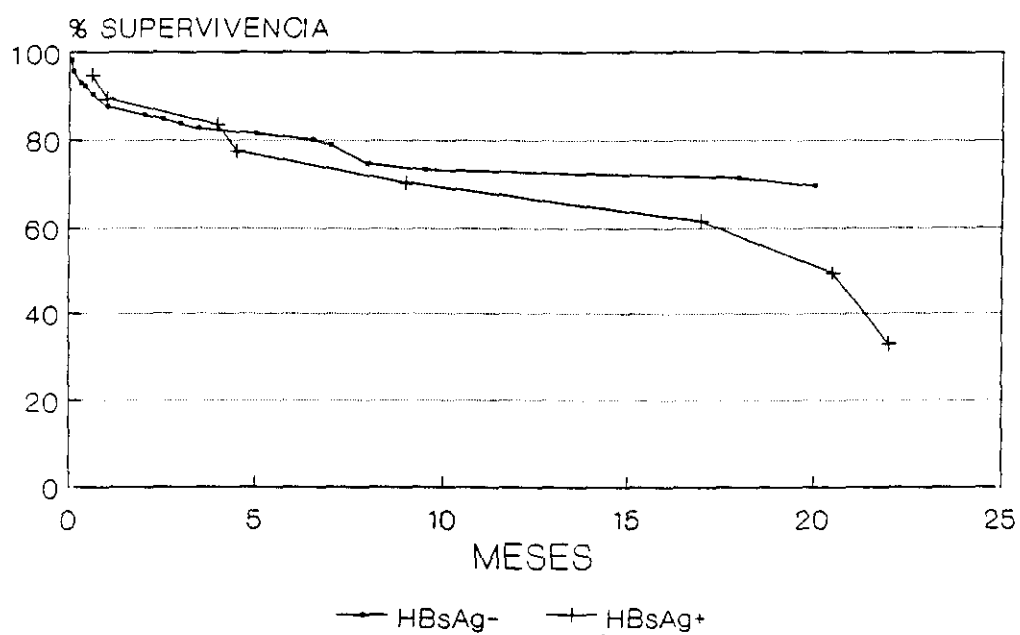


Figura 43: Comparación de curvas de supervivencia de pacientes HBsAg+ y HBsAg-. No hay diferencias significativas [  $p = 0,68$  (Wilcoxon-Breslow),  $p = 0,22$  (Mantel-Cox)].

# SUPERVIVENCIA

## HBeAg+/anti-HBe+/HBsAg-

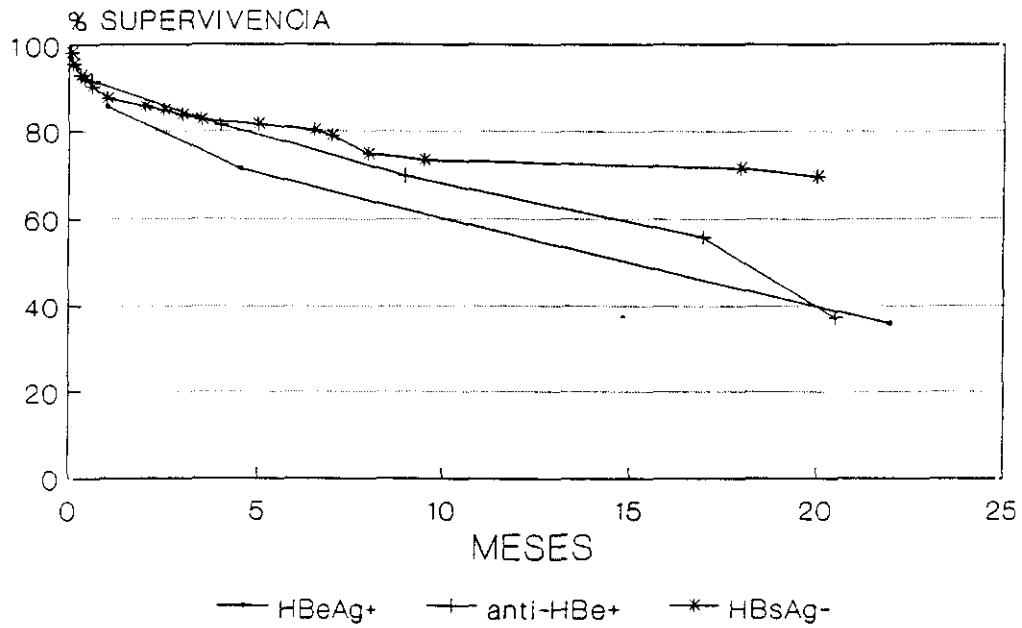


Figura 44: Curvas de supervivencia de pacientes HBsAg+/HBeAg+, HBsAg+/anti-HBe+ y HBsAg-. No hay diferencias estadísticamente significativas [  $p = 0,92$  (Wilcoxon-Breslow),  $p = 0,47$  (Mantel-Cox)].

## SUPERVIVENCIA PACIENTES HBsAg+/C.B.P.

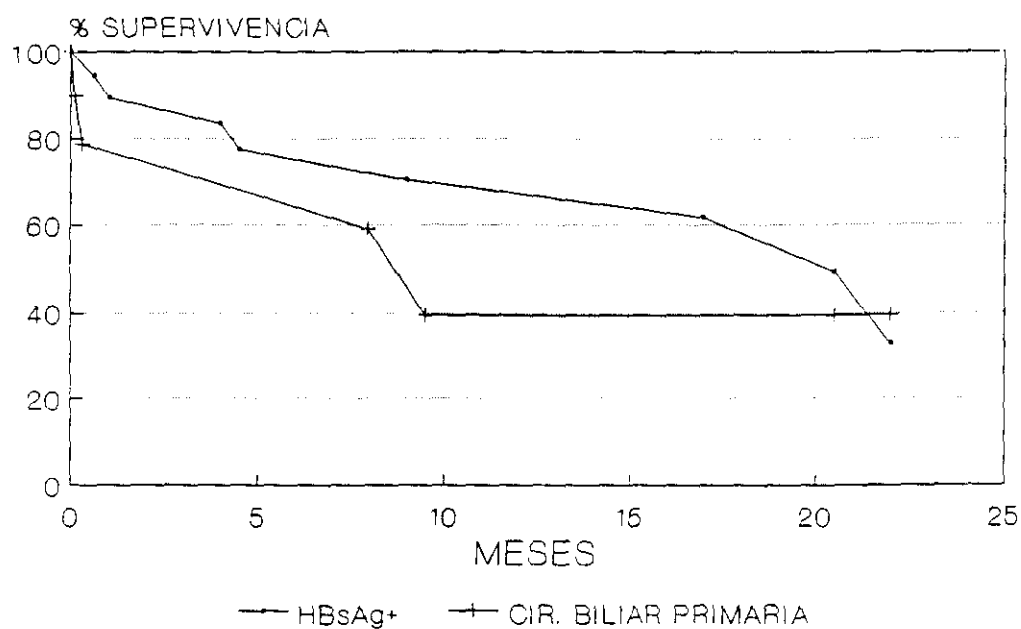


Figura 45: Comparación de supervivencia de pacientes HBsAg+ y pacientes con cirrosis biliar primaria en nuestra serie. Las curvas no muestran diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 0,52$ ).

## SUPERVIVENCIA PACIENTES HBsAg+/CIRROSIS ENOLICA

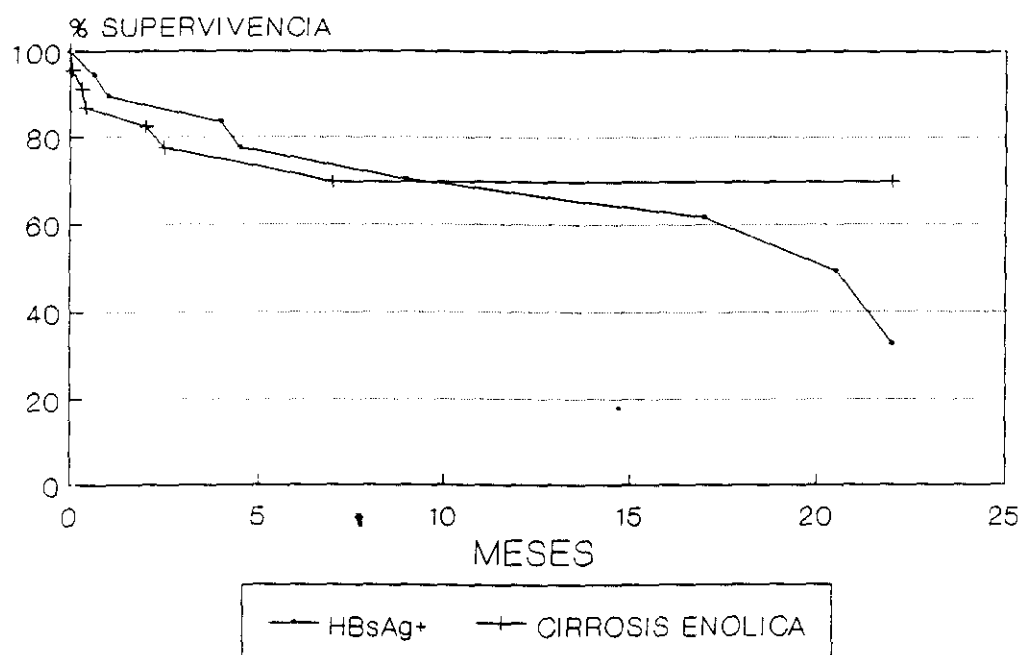


Figura 46: Comparación de supervivencia de pacientes HBsAg+ y pacientes con cirrosis alcohólica. No hay diferencia estadísticamente significativa (chi cuadrado= 0,42).

# SUPERVIVENCIA CIRROSIS HBsAg+/C.B.P.

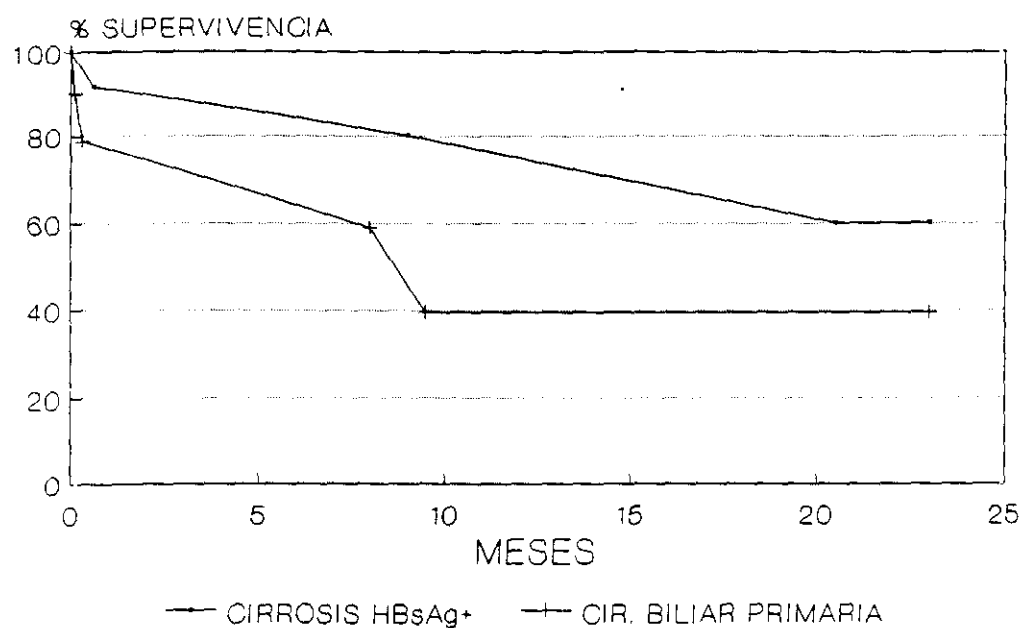


Figura 47: Curvas de supervivencia de cirrosis HBsAg+ y cirrosis biliar primaria. No hay diferencia significativa (chi cuadrado = 1.8).



## SUPERVIVENCIA CIRROSIS HBsAg+/C.B.S.

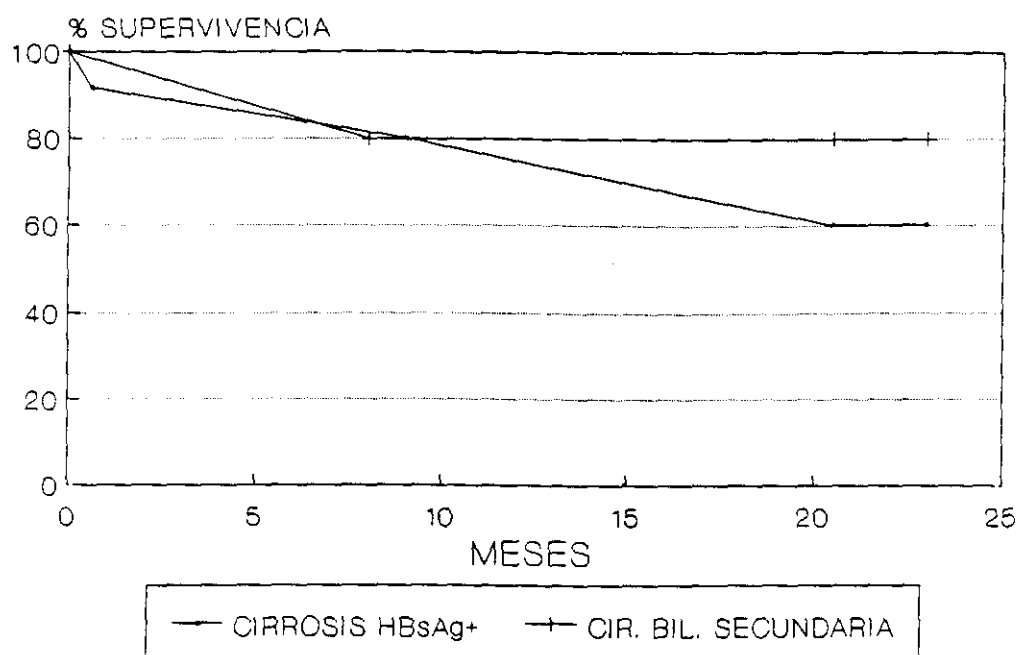


Figura 48: Comparación mediante curvas de la supervivencia de cirrosis HBsAg+ y cirrosis biliar secundaria. No hay diferencias significativas (chi cuadrado 0,21).

## SUPERVIVENCIA

### CIRROSIS POSTNECROTICA HBsAg+/HBsAg-

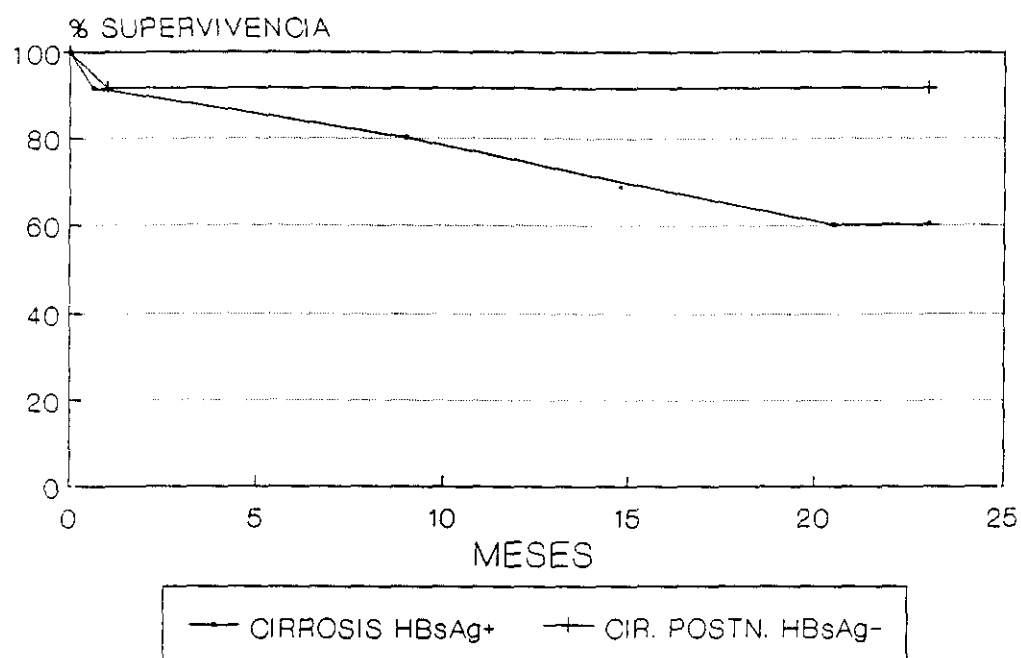


Figura 49: Supervivencia de cirrosis postnecróticas HBsAg+ y HBsAg-. No hay diferencias significativas (chi cuadrado 0,7).

## SUPERVIVENCIA CIRROSIS HBsAg+/CIRROSIS ENOLICA

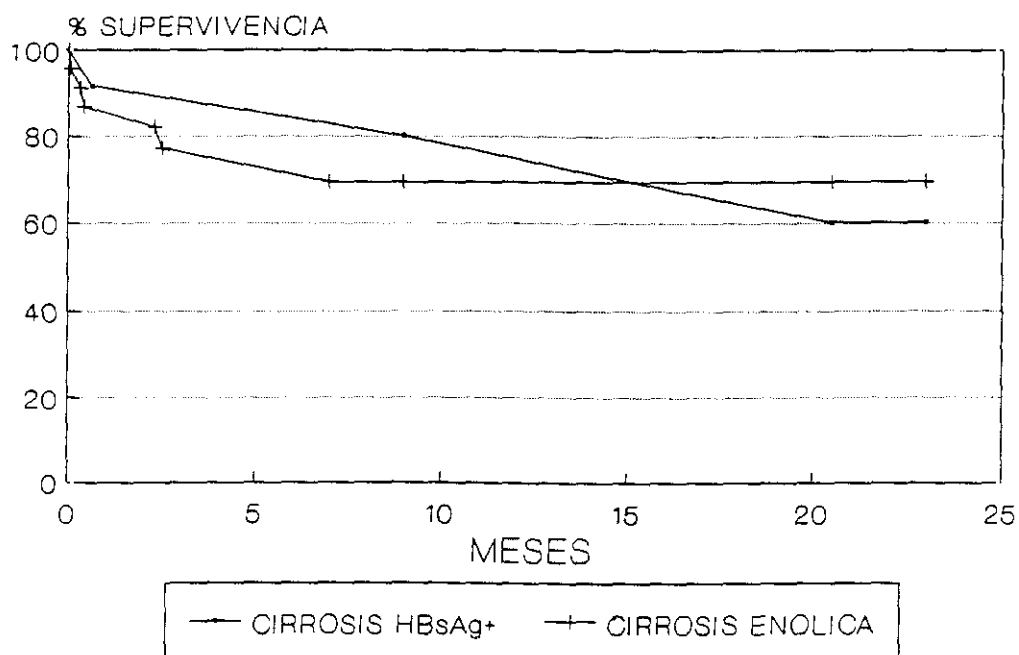


Figura 50: Curvas de supervivencia de cirrosis HBsAg+ y cirrosis alcohólica. No hay diferencia estadísticamente significativa (chi cuadrado 0,9).

## COMPARACION SUPERVIVENCIA CIRROSIS HBsAg+/CANCER HBsAg-

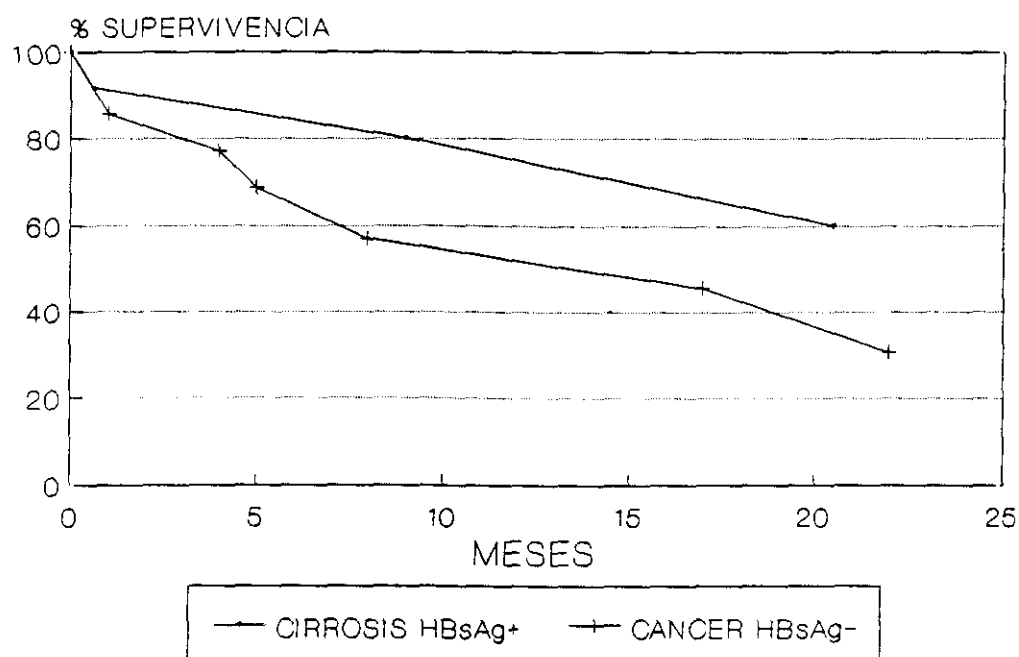


Figura 51: Curvas de supervivencia de pacientes con cirrosis HBsAg+ y pacientes con neoplasia hepática HBsAg-. No hay diferencias significativas (chi cuadrado 1.48).

## SUPERVIVENCIA CIRROSIS HBsAg+/F.H.F O SUBAGUDO

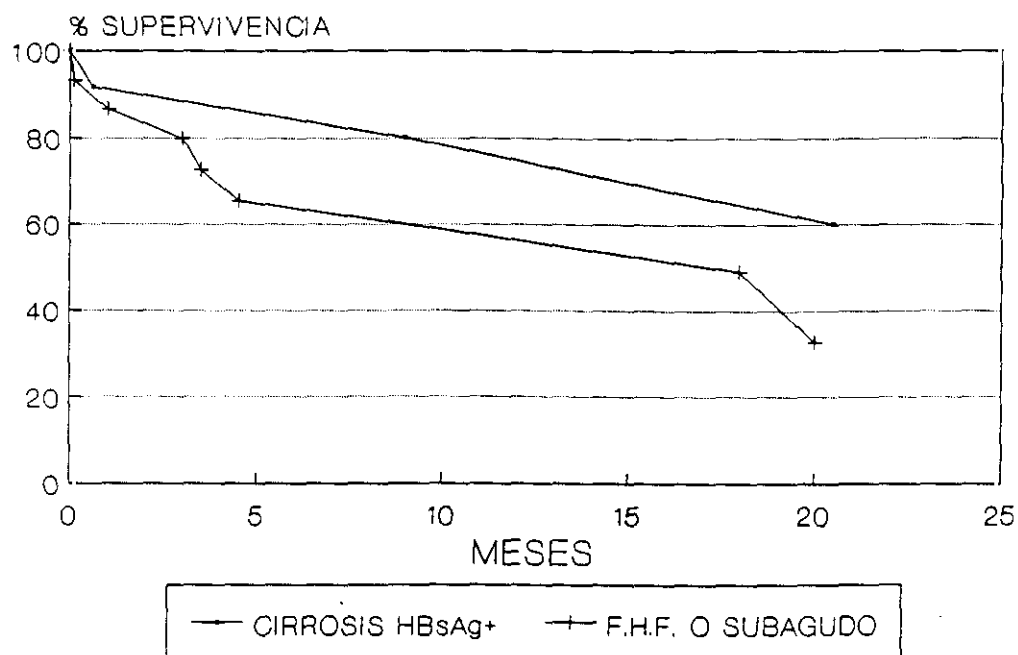


Figura 52: Supervivencia de cirrosis HBsAg+ y Fallo Hepático Fulminante o Subagudo. No hay diferencias estadísticamente significativas (chi cuadrado 1,61).

de infección, los del estudio de genoma viral que apunten hacia la actividad viral en el organismo, y los de la histopatología informados de hepatitis.

La persistencia de HBsAg o reaparición del mismo un tiempo después del trasplante se dió en 12 de los 18 pacientes que se pueden considerar (desconocemos la situación de OLT 6 en los primeros días de postoperatorio). No aparecía en las muestras disponibles en OLT 1, 38, 63, 65, 72, y 111, persistió en OLT 20 (hasta después del retrasplante), 41, 52/59, 97, 142 y 144, desapareció para reaparecer más tarde en OLT 30, 80, y 90 (para desaparecer de nuevo) y persistió tras el trasplante para desaparecer más tarde en OLT 28, 77, y 120 (sólo HBsAg+ el día 1 postintervención).

De los 16 pacientes en que se estudió el HBV-DNA sérico tras el trasplante, 9 dieron resultado negativo (de ellos 6 tuvieron seguimiento suficiente : 2 HCA, 1 cirrosis y 3 con biopsia normal), 3 fueron positivos en una muestra aislada (dos eran HBsAg-, uno de ellos con HCP y el otro HBsAg+ con biopsia normal), y los otros 4 eran positivos repetidamente (3 HCA, 1 cirrosis). El HBV-DNA en CMSP apareció en 9 de los 16 pacientes en que se determinó postoperatoriamente, en una sola ocasión en 6 de ellos. En OLT 38, 90, 111, 120 y 144 el HBV-DNA sólo se observó en CMSP. Se aisló HBV-DNA hepático en 5 de los 13 casos en que se estudió (OLT 28, 30, 41, 52 y 80). El HDV-RNA se aisló postrasplante en OLT 20 y 41.

De esta manera, sólo en 6 pacientes de la serie no se

comprobó presencia del HBV (reinfección o quizá mejor persistencia de la infección). En dos de ellos no se estudió el genoma viral (OLT 1 y 6), muriendo el segundo en el postoperatorio y OLT1 a los 4 meses con HBsAg-. OLT 65 también falleció en el postoperatorio. OLT 142 llevaba tan sólo dos meses trasplantado. OLT 63 murió a los 22 meses y OLT 77 vivía a los 20 meses sin evidencia de infección.

De los que mostraron persistencia de la infección y tuvieron un seguimiento mayor de 4 meses, sólo tres (OLT 28, 97 y 120) presentaban histología hepática sin signos de hepatitis. OLT 20, 30, 41, y 80 tuvieron recidiva de hepatitis con HBsAg+ y HBV-DNA+ en suero. Sin embargo, OLT 38 y 111 tenían HCA con HBsAg-, HBV-DNA sérico negativo, anti-HCV- y tan solo una determinación de HBV-DNA+ en CMSP. OLT 72, con HCP en la biopsia, era HBsAg-, HBV-DNA- en suero (salvo una determinación aislada), anti-HCV- y HBV-DNA+ en CMSP en sólo una muestra. OLT 90 llegó a tener cirrosis en el injerto con HBV-DNA sérico negativo pero mostró HBV-DNA+ en CMSP en una ocasión, perdió el HBsAg y produjo anti-HCV.

Presentaron por tanto, hepatitis en el injerto, 8 de 17 pacientes que superaron el postoperatorio, 3 de ellos HBsAg-.

## 7-HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA)

Los tipajes HLA de los pacientes y sus donantes fueron los siguientes (se incluyen los estudios completos y sólo de aquellos pacientes que sobrevivieron más de tres meses o fueron trasplantados más de tres meses antes del 30-9-90):

## OLT 28

| REC A2,A29/B44,B13/Cw2/Bw4/DR2,DR7/DQw1,DQw2

| DON A1,A32/B35,Bw61/Cw4/Bw6/DR1,DRw6/DQw1

## OLT 30

| REC A2,A30/B44,B51/Cw5,x/Bw4/DR4,DR7/DRw53/DQw2,DQw3

| DON A2,A29/B44,B51/Cw5,x/Bw4/DR2,DR4/DRw53/DQw1,DQw3

## OLT 38

| REC A3,A24/B39,Bw50/Cw6/DR3,DRw11/DRw52/DQw1,DQw3

| DON A1,A2/B35,Bw63/Cw4,Cw7/Bw4,Bw6/DR1,DRw6/DRw52,DRw53/DQw1

## OLT 41

| REC A1,A32/B38,B35/Cw4,Cwx/Bw4,Bw6/DR2,DRw6/DRw52/DQw1

| DON A2,A29/B44,B-/Cw5,C-/Bw4/DR1,DR7/DRw53/DQw1,DQw2

## OLT 63

| REC A2,x/B50,B51/Cw6/Bw4,Bw6/DRw6,DR7/DRw52,DRw53/DQw1,DQw2

| DON A11,A23/B35,B51/Cw7/Bw4,Bw6/DR3,DRw8/DRw52/DQw2

## OLT 72

| REC A1,A32/B27,B44/Bw4,Bw6/Cw6,x/DR27,x/DRw53/DQw2

| DON A29,A24/B14,B44/Cw8,x/Bw4,Bw6/DR3,DR7/DQw2,DQw3/DRw52,DRw53

## OLT 77



| A3 , A23 / B8 , B44 / Bw4 , Bw6 / Cw4 , x / DR3 , DR4 / DRw52 , DRw53 / DQw2 , DQw3

| A2 , A3 / B51 , B18 / Cw5 , Cw7 / Bw4 , Bw6 / DR4 , DR3 / DRw52 , DRw53 / DQw2 , DQw3

OLT 80

| A3 , x / B7 , B35 / Bw6 / Cw4 , Cwx / DR2 , DR3 / DRw52 / DQw1 , DQw2

| A2 , A3 / B51 , B18 / Bw4 , Bw6 / Cw5 , x / DR3 , DR4 / DQw2 , DQw3 / DRw52 , DRw53

OLT 90

| A1 , A28 / B44 , B35 / Bw4 , Bw6 / Cw4 , x / DR5 , DR7 / DRw52 , DRw53 / DQw2 , DQw3

| A24 , A29 / B18 , B45 / Bw6 / Cw5 , Cw6 / DR4 , DRw11 / DRw52 , DRw53 / DQw3

OLT 97

| A3 , A32 / B7 , B44 / Cw5 , Cw7 / Bw4 , Bw6 / DR2 , DR4 / DQw1 , DQw7

| A1 , A2 / B8 , B44 / Cw2 , Cw7 / Bw4 , Bw6 / DR2 , DR3 / DRw52 / DQw1 , DQw2

OLT 120

| A1 , A- / B8 , B7 / C-C- / Bw6 / DR7 , DR- / DRw53 / DQw2

| A2 , A25 / B18 , B44 / Cw6 , C- / Bw4 , Bw6 / DR3 , DR7 / DRw52 , DRw53 / DQw1 , DQw2

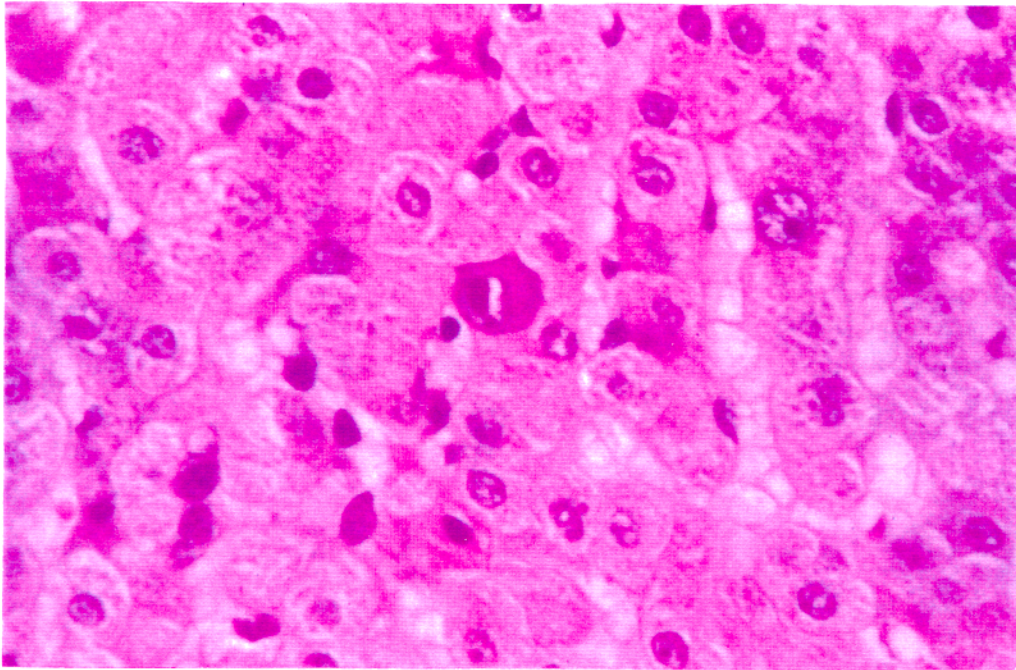
Atendiendo a las identidades de antígenos de clase I, según lo descrito por Calmus <sup>23</sup>, podría resumirse en el siguiente cuadro:

OLT	A	B	C
28	-	-	-
30	1	2	1
38	-	-	-
41	-	-	-

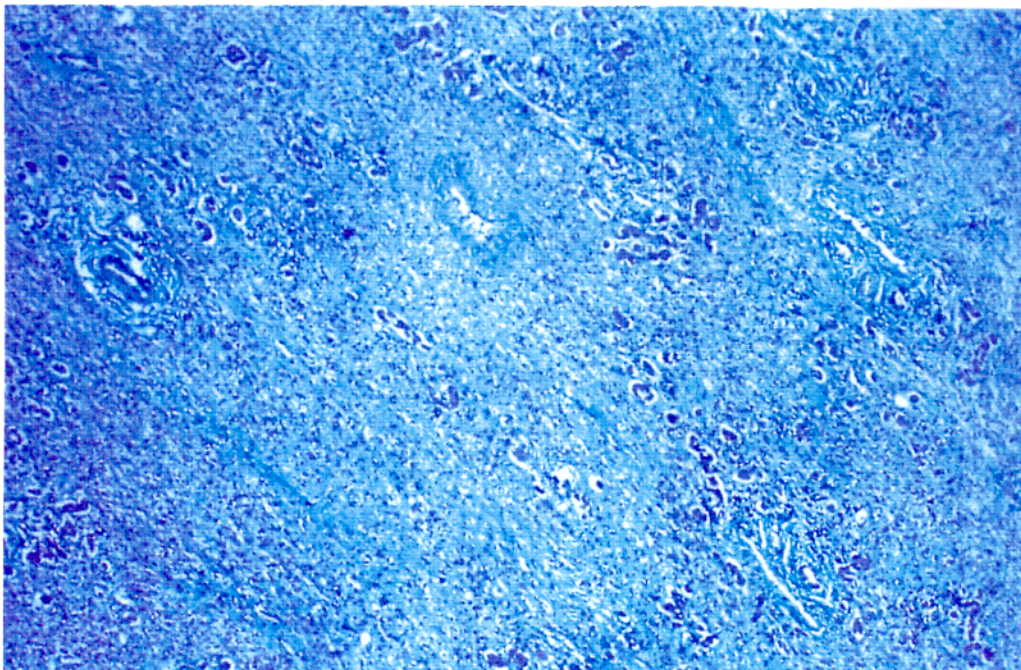
63	-	1	-
72	-	1	-
77	1	-	-
80	1	-	-
90	-	-	-
97	-	1	1
120	-	-	-

A diferencia de la serie presentada por los autores franceses, la aquí expuesta no manifiesta una relación evidente entre la identidad de antígenos de HLA de clase I y la evolución de los pacientes. Así, aunque OLT 30 y 80 tuvieron una mala evolución (con cirrosis y HCA), OLT 63 murió sin reinfección 22 meses después del trasplante, OLT 77 y 97 estaban en perfecto estado y OLT 72 presentaba una HCP con antígeno negativo. Y por el contrario, OLT 90 desarrolló cirrosis en 6 meses y OLT 41 tuvo una HCA y rechazo crónico.

Lo que sí es interesante destacar es que en aquellos casos en que la evolución fue peor, con hepatopatía grave (OLT 30, 41, 80, 90), coincidió un DR7 o DR4 del donante con un DR2 del receptor (OLT 41, 80) o un DR4 del donante con un DR7 del receptor (OLT 30, 90).

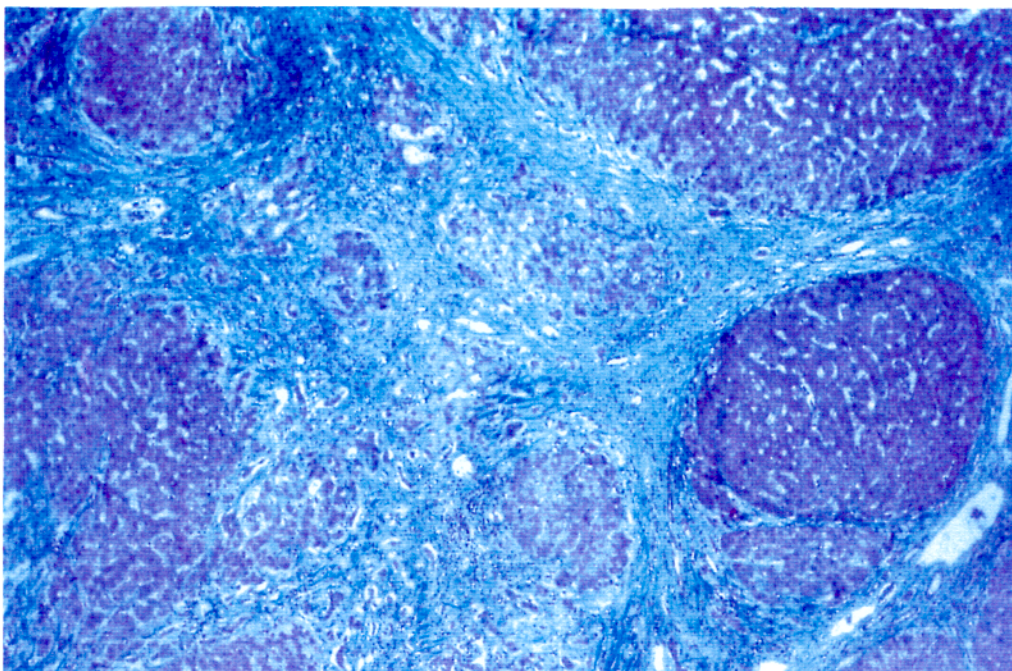


**Microfotografía 1. Hepatitis por citomegalovirus. Obsérvese, en el centro, un hepatocito con inclusión nuclear y citoplasmática, en "ojo de lechuza". Hematoxilina-eosina.**

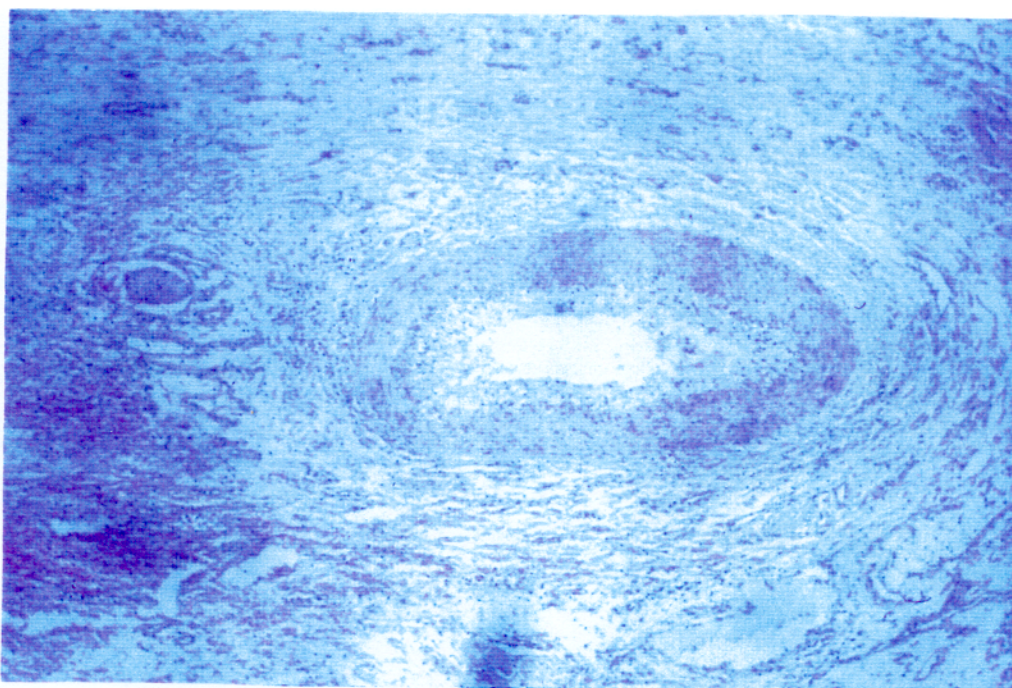


**Microfotografía 2. Hepatitis fulminante. Necrosis hepatocitaria masiva, con conservación arquitectural. Tricrómico de Mason.**





**Microfotografía 3. Cirrosis postrasplante por hepatitis B. Alteración de la arquitectura hepática, con importante fibrosis. Tricrómico de Mason.**



**Microfotografía 4. Rechazo crónico. Proliferación de la íntima arterial. Macrófagos espumosos. Hematoxilina-eosina.**

D I S C U S S I O N

El trasplante hepático en pacientes con infección por HBV sigue siendo un problema importante para todos los grupos que realizan dicha técnica. La cronicidad de la infección, la posibilidad de reactivación tras fases de latencia y la ausencia de antivirales realmente efectivos para la eliminación del virus, hacen que sea una infección de muy difícil manejo. El análisis de los resultados expuestos previamente, junto con la experiencia de otros investigadores, esperamos nos sea de ayuda para intentar extraer unas conclusiones válidas y prácticas para el futuro tratamiento de este tipo de pacientes.

Intentaremos ver si el paciente con antígeno de superficie del virus B de la hepatitis, una vez trasplantado, tiene un patrón evolutivo determinado, y cuáles son los factores que determinan dicha evolución. Si por el contrario, la historia postrasplante es muy diversa, habrá que ver qué es lo que puede explicar dicha variabilidad.

Veremos cuál es la influencia de las características previas al trasplante en la evolución posterior. Después, analizaremos el papel que pueden haber tenido determinados factores (inmunoprofilaxis, HLA, coinfección...) en la evolución de los pacientes. Y por último, revisaremos los resultados globales en cuanto a supervivencia y recidiva.

## CARACTERISTICAS SERO-VIROLOGICAS PREVIAS AL TRASPLANTE Y EVOLUCION POSTERIOR

La clasificación de los pacientes en el preoperatorio según la presencia o no de HBeAg en suero podría hacer pensar en dos grupos de evolución marcadamente diferente, pero los resultados previamente expuestos muestran una gran variabilidad de comportamiento. Hace unos pocos años, la presencia o ausencia de HBeAg en sangre se consideraba parámetro fidedigno de infectividad, basándose en estudios previos de transmisión vertical y punciones accidentales, pero estudios posteriores<sup>127</sup> demostraron eficacia relativa en la predicción de HBV circulante en pacientes con hepatopatía crónica avanzada. Matsuyama afirma que la discordancia HBV-DNA negativo en pacientes HBeAg+ y HBV-DNA positivo en pacientes con anti-HBe no sólo existe sino que es más aparente en la hepatopatía severa (todos los receptores de trasplante pertenecen a este grupo). Todo ello hace pensar que la discusión de la indicación o no de trasplante en relación con la presencia de HBeAg era en realidad una tarea estéril. En nuestra propia serie la positividad preoperatoria de HBeAg no fue garantía de recidiva ni su ausencia lo fue de curación. Así, de cinco pacientes que sobrevivieron más de seis meses de los siete HBeAg+, tres eran HBsAg- 8, 22 y 31 meses después del trasplante. Y de ocho pacientes vivos más de seis meses después del trasplante de los doce HBeAg-, en cuatro persistía o había reaparecido el HBsAg. Los dos casos de cirrosis postrasplante

(THO 30 y 90) y los dos de rechazo crónico sobre hepatitis (THO 20/49 y 41) pertenecían al grupo de HBeAg- pretrasplante.

Por todo ello, pensamos que la positividad de HBeAg no es un parámetro válido para predicción del riesgo de recidiva y menos aún para la selección de pacientes.

La posibilidad de determinar el HBV-DNA por técnicas de biología molecular hizo que este estudio pasara a primer plano. Levy <sup>111</sup> en 1989 escribe sobre su experiencia de la determinación de HBV-DNA en pacientes de trasplante hepático. Excluyeron a los pacientes HBV-DNA+ pretrasplante. De los seis supervivientes de su serie, sólo uno se había reinfectado, y se comprobó posteriormente que era HBV-DNA+ pretrasplante. Hay que decir sin embargo que el tiempo de seguimiento era de 4 a 18 meses, y todos ellos presentaban HBsAg+.

En nuestra serie, de tres pacientes que mostraron positividad para el HBV-DNA sérico previamente a la intervención (aunque aparecían como negativos en la última determinación pretrasplante), uno recidivó y murió de insuficiencia hepática (con rechazo crónico sobreañadido a la hepatitis), y los otros dos tuvieron un seguimiento demasiado corto (aunque uno de ellos era ya HBsAg+, HBeAg+ a las 7 semanas a pesar de HBIG). Sin embargo, de los once que nunca mostraron HBV-DNA antes del trasplante, tres lo positivizaron después, y desarrollaron HCA (THO 80), HCA con rechazo crónico (THO 20) y HCA con cirrosis (THO 30). Un cuarto, presentó HCA y ya era cirrótico seis meses postrasplante, pero el HBV-DNA sérico fue repetidamente negativo



por "dot-blot hybridization", y el HDV-RNA también fue negativo.

De todo lo anterior se deduce que la demostración de HBV-DNA en suero de los candidatos a trasplante es fundamental, pues de alguna manera es un índice de posible recidiva de infección. Pero al mismo tiempo es importante que la técnica sea suficientemente sensible como para detectar pequeñas cantidades de DNA, por lo que pensamos que la utilización de la "pcr" se hace cada vez más necesaria<sup>207</sup>.

Otra característica importante es la asociación o no de infección por virus Delta. La primera publicación sobre trasplante hepático en pacientes con infección por HDV data de 1987<sup>170</sup> y está firmada entre otros por Rizzetto. Sus conclusiones fueron que el riesgo de recidiva era impredecible, sin que esto supusiera la exclusión de los candidatos afectados, y que no era posible la prevención con profilaxis convencional para HBV. Los resultados expuestos por Reynes en 1989<sup>168</sup> son mucho mejores, pues según los autores, la profilaxis anti-HBV podría jugar un papel importante (las dosis de HBIG son mayores que en la serie previa) en el control de la replicación del HDV. En nuestra serie, de cuatro pacientes infectados por HDV antes del trasplante, tres reinfectaron el injerto, muriendo dos de ellos (seguimiento de 13.5-35 meses, media de 26.8). Sólo el primero había recibido HBIG. Aunque el número de pacientes es extremadamente bajo para poder sacar conclusiones, es evidente que la tasa de recidiva es alta (75%). Además, otra paciente que mostró anti-Delta en el seguimiento, presenta una afectación

hepática severa, con HCA de gran actividad, lo cual refuerza aún más la idea de que la asociación de infección por virus Delta aumenta la posibilidad de hepatopatía en el trasplantado.

#### INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES

La utilización del interferón posibilitó en todos los casos en que se usó que el HBV-DNA se negativizara o se mantuviera ausente en suero por técnica de hibridación. Esta era condición indispensable para la realización del trasplante una vez que se pudo contar con los medios para la determinación habitual del DNA. Sin embargo, no constituye ninguna garantía de que el injerto no se fuera a reinfectar, como se ha visto por los resultados expuestos y por los de otros grupos <sup>164</sup>.

El interferón inhibe la replicación del HBV, haciendo que los niveles de DNA sean indetectables por hibridación en muchos casos tratados. Puede ser que con otras técnicas más sensibles pudieran detectarse niveles mínimos de DNA durante el tratamiento. Una vez realizado el trasplante, la inmunodepresión podría facilitar un aumento de la replicación, sin que necesariamente significara la aparición de lesiones hepáticas<sup>23</sup>.

La presencia de HBV-DNA sérico pretrasplante aumenta la probabilidad de reinfección hepática <sup>182, 111</sup>. En nuestra serie, de los tres pacientes que mostraron HBV-DNA en algún momento antes del trasplante, uno murió a los 35 días del postoperatorio, otro repositivizó el HBsAg antes del mes de la intervención y otro más

tuvo reinfección del injerto por virus B y D.

Es difícil valorar el papel del interferón en pacientes ya trasplantados. En 1988, Kovarik y cols.<sup>103</sup> advertían de que la utilización de interferón alfa recombinante en la profilaxis de infecciones por virus Herpesviridae en pacientes con trasplante renal e inmunosupresión con ciclosporina y corticoides puede ser peligrosa por la alta incidencia de rechazo irreversible sin efectos beneficiosos sobre la prevención de infección. Experiencias previas en trasplante renal con inmunosupresión con azatioprina y corticoides, e interferón profiláctico mostraban efectos beneficiosos sobre la profilaxis de infecciones virales en algunos casos, y aumento del número de rechazos corticorresistentes en otros. Los autores del trabajo citado abandonaron el estudio doble-ciego en cuanto se dieron cuenta de que todos los rechazos intratables eran del grupo tratado con interferón.

Neuhaus y cols.<sup>140</sup> presentaron una comunicación en el último congreso internacional de la "Transplantation Society" en la que mostraban su experiencia con inmunoglobulina antihepatitis B e interferón en pacientes HBsAg+ con trasplante hepático. Consideran los resultados de la utilización del IF como positivos, por la mejoría analítico-histológica en cinco casos, pero reconocen que pudo haber jugado un papel importante en la mala evolución de dos pacientes que presentaron hepatitis fulminante en el injerto.

Nuestra propia experiencia en este campo nos lleva a no

aconsejar la utilización del IF postrasplante. OLT 20 y 41 recibieron IF tras reinfección del injerto, negativizándose en los dos casos el HBV-DNA, pero ambos mostraron rechazo crónico en la histología, si bien en ambos ya aparecían macrófagos espumosos (signo predictivo de evolución hacia el rechazo crónico) antes del inicio del tratamiento, y en OLT 41 pérdida de ductos.

La utilización del Foscarnet en la hepatitis por virus B no es una práctica muy habitual. No tenemos noticia de su utilización en trasplantados hepáticos. Pero el temor de efectos adversos por la utilización del interferón hizo que lo usáramos en OLT 90 (quien tuvo una rápida recidiva), para intentar evitar o frenar el avance de su enfermedad. Es difícil valorar su eficacia en este caso, pues el HBV-DNA era negativo antes y después de su utilización. El perfil hepático mejoró con el primer ciclo de tratamiento, pero no con los siguientes. La serología mostraba HBsAg+ durante y tras el primer ciclo, pero era +/- al comenzar el segundo, para hacerse negativa después. No es fácil saber si estos últimos cambios estuvieron motivados por el fármaco, o por el contrario son mera coincidencia.

#### INFLUENCIA DE LA INMUNOPROFILAXIS

La utilización de HBIG intra- y postoperatoria fue abandonada por nuestro grupo por problemas intraoperatorios

(inyección intravenosa acompañada de fenómenos supuestamente alérgicos, incluyendo parada cardíaca). Así, de la serie de 19 pacientes presentados, a partir del cuarto ya no se utilizó. Esta decisión estaba en su momento apoyada por el escepticismo de los resultados obtenidos en la época por otros grupos. Así, Lauchart en 1987 <sup>109</sup> reconoce que la inmunoprofilaxis de corta duración (la nuestra también lo era) era inefectiva en la prevención de la reinfección del injerto. Sin embargo, el mismo autor, varios meses más tarde <sup>110</sup> describe la experiencia preliminar con una pauta de más larga duración, que es más optimista (menos en pacientes con HBV-DNA).

Otras series, como la del Hospital Paul-Brousse de Paris <sup>182, 168</sup>, con muy buenos resultados (supervivencia del 80% al año), apoyan la utilización de HBIG durante tiempo prolongado, que según ellos neutralizaría la producción y liberación de HBsAg, y al mismo tiempo jugaría un importante papel en el control de la replicación del HDV.

Animados por estas experiencias, decidimos volver a usar de nuevo la inmunoglobulina anti-hepatitis B desde el momento del trasplante en los pacientes HBsAg+. Nos hubiera gustado utilizar la inmunoglobulina monoclonal, pero hasta la fecha es imposible.

La valoración de los resultados del tratamiento con HBIG en nuestra serie es prácticamente imposible, por el número tan reducido de pacientes tratados. Además, de los tres iniciales, dos tuvieron un seguimiento muy escaso, y el tercero se

reinfectó. Este mal resultado, se podría comparar con los iniciales de Lauchart, pues era también una pauta corta, y se supone por tanto insuficiente. El último paciente de la serie perdió también el anti-HBs y recuperó el HBsAg en el primer mes postoperatorio, aun cuando estaba recibiendo HBIG, si bien en dosis menores que las propugnadas por otros grupos, por lo que se considera que la dosis fue insuficiente.

La utilización de la vacuna antihepatitis B es también muy difícil de valorar en estos pacientes. Ocho de dieciocho pacientes mostraron anti-HBs en algún momento de la evolución postoperatoria. Sin embargo, como se muestra en los resultados, la pauta de vacunación fue muy diversa, los resultados también lo fueron y además están en algunos casos distorsionados de alguna manera por la utilización de HBIG. Tomada globalmente la presencia de anti-HBs en cualquier momento como respuesta a la vacunación previa, se obtiene una tasa de 7/17 (un paciente no tiene determinaciones postoperatorias y otro presentaba anticuerpos sin estar vacunado) o 47%, levemente superior a la de todos los pacientes trasplantados publicada por de Juanes (J, 1989). Pero en tres de los casos, la presencia de anti-HBs puede estar determinada por la administración de HBIG (OLT 1, 20 y 144), y de hecho en OLT 144 desapareció incluso durante la administración de HBIG. En OLT 28 el anti-HBs apareció 28 meses después del trasplante y 22 meses después de la última dosis de vacuna, por lo que es difícilmente achacable a esta última. OLT 38 presentó anti-HBs en títulos bajos (aunque  $> 10$ ) en la época

en que recibió la vacunación, pero después lo perdió, por lo que sería un mal respondedor a la misma. OLT mantuvo niveles de anti-HBs antes de la vacunación, en una determinación fueron negativos y respondió adecuadamente a las dosis administradas. Por tanto, los casos en que se observa una relación directa de la administración de la vacuna y respuesta de anticuerpos anti-HBs se reducen a dos. Sin embargo, creemos que es una medida que hay que seguir tomando, pues puede ser beneficiosa en algunos casos, y no resulta especialmente gravosa desde el punto de vista económico.

Hay que decir además que la vacunación debe ser extensible, como lo es en la práctica, a todos los pacientes que se estudien como candidatos a trasplante, para prevenir la infección del injerto. Tristemente, la tasa de respuesta en hepatópatas crónicos es más baja que la de la población general, por lo que quizá la mejor solución sería una que ya se está planteando en distintos organismos político-sanitarios, que es la vacunación masiva de poblaciones. Con esta medida, disminuiría a medio plazo enormemente el número de sujetos infectados, y posiblemente el coste socio-económico sería inferior al actual derivado de las complicaciones de la enfermedad y su tratamiento (incluido el trasplante hepático).

Es interesante mencionar en este punto la presentación de Vyas en el "The 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease" (4-8 Abril 1990, Houston) de un HBV mutante, que por una mutación puntual en el aminoácido 145 en el epítipo

"a" del antígeno de superficie, no puede neutralizarse por la vacuna utilizada actualmente. Esta mutación fue descrita por primera vez por Zanetti y Zuckerman en pacientes del Sur de Italia, y las bases genéticas fueron más tarde identificadas por Carman en Londres. La existencia de esta variante hace necesario revisar las vacunas actualmente disponibles.

Puede tener alguna utilidad en el futuro el hecho indicado por Mason en el mismo Symposium de que las proteínas pre-S inhiben la replicación, modulando así ésta. De esta manera, su uso podría tener interés terapéutico, bien por aumentar la eficacia de las vacunas actualmente disponibles o también como una forma de inhibición de la replicación en sujetos ya infectados.

#### MORBIMORTALIDAD

Generalmente se admite que el trasplante hepático en pacientes HBsAg+ se asocia con mayor morbilidad por complicaciones perioperatorias y reinfección<sup>91, 140</sup>.

Adams<sup>3</sup>, del grupo de Birmingham, en una comunicación al "XIII International Congress of the Transplantation Society" expuso su experiencia en cuanto a incidencia y severidad de rechazo en trasplante hepático en HBsAg+. Su conclusión era que los episodios de rechazo eran menos frecuentes y severos en pacientes con hepatitis B. Ya previamente se había visto que los pacientes portadores de virus B tenían una menor incidencia de



rechazo en el trasplante renal, posiblemente por un defecto de la producción de interleukina-2 de células mononucleares.

En nuestra serie, también hay una frecuencia menor de rechazo en pacientes HBsAg+, habiendo diferencia significativa con el resto de los pacientes en el seguimiento, aunque no en la biopsia de segunda semana. Esta última comparación puede estar artefactada por la ausencia de muestra de muchos de los enfermos en ese período. También es cierto que la incidencia de rechazo en la muestra de pacientes trasplantados en Birmingham, que no son HBsAg+, es muy alta (aunque difícil de precisar, pues se expresa en episodios de rechazo por grupo de etiología y no se especifica el seguimiento), y ésto haría que las diferencias fueran más llamativas.

Esta diferencia de comportamiento de los pacientes trasplantados con infección por HBV, podría deberse a anomalías de la inmunidad mediada por células, bien por alteración originaria del individuo que persiste tras el trasplante o por interacción por persistencia del virus. De todas maneras, el conocimiento adecuado de este asunto, como bien dice Adams, tendría implicaciones prácticas de interés en lo que respecta a protocolos de inmunosupresión específicos y manejo inmunomodulador.

La diferencia de la tasa de rechazo crónico no es significativa, siendo de 10.2% (14/136) en HBsAg- y de 9.5% (2/19) en HBsAg+. El número de casos HBsAg+ es insuficiente para pretender extraer conclusiones, pero se puede pensar que de la

misma manera que la tasa de rechazo agudo estará determinada por las alteraciones inmunológicas de estos pacientes, lo debe estar la de rechazo crónico. Tampoco se puede olvidar además la influencia que tendrá en cada caso la relación HLA donante/receptor y el manejo de la inmunosupresión.

Una complicación descrita como más frecuente en pacientes HBsAg+ es la incidencia de pancreatitis postrasplante <sup>5</sup>. El grupo de Pittsburgh comprobó un 14% (4/27) de pancreatitis clínica en estos pacientes, frente a un 0% (0/24) en HBsAg- con anti-HBc y/o anti-HBs. En nuestra serie, la incidencia es de un paciente HBsAg+ con pancreatitis aguda (1/19, 5,2%), y además fue en el postoperatorio de un retrasplante (con disección del tronco celíaco), sometido a tratamiento inmunosupresor con azatioprina y corticoides además de ciclosporina. Es por tanto, difícil responsabilizar en este caso a la infección pancreática por virus B (como postula Alexander) de la complicación sufrida por el paciente.

Se ha admitido con anterioridad que el trasplante en HBsAg+ se asociaba con una mayor morbilidad perioperatoria. Iwatsuki <sup>91</sup>, analiza la supervivencia de los 1000 primeros trasplantes del grupo de Pittsburgh y encuentra que los 36 pacientes con HBsAg+ tenían una supervivencia de uno a cinco años de 57%, 48%, 40%, 40% y 40%, frente a los HBsAg- en los que las cifras eran 78%, 77%, 74%, 71% y 71%. De los 36 pacientes HBsAg+, 12 murieron en los tres primeros meses por diversas complicaciones relacionadas con el trasplante, pero no por

recidiva de la infección. En la serie inicialmente publicada por Lauchart <sup>109</sup> con motivo de la utilización de inmunoprofilaxis en pacientes HBsAg+, 8 de 14 sujetos murieron antes de 50 días por sepsis. Sin embargo, en la siguiente publicación del mismo año <sup>110</sup> sólo dos de 10 pacientes habían muerto antes de los seis meses del trasplante. Hay un cierto paralelismo con nuestra serie, en la cual de los pacientes HBsAg+ trasplantados de 1986 a 1988 (10) sólo sobrevivían dos, cuatro murieron antes de los seis meses sin evidencia histológica de hepatitis, y sin embargo, de los nueve trasplantados entre 1989 y 1990, ninguno había muerto hasta el 30-9-90. La alta mortalidad inicial en nuestra serie de pacientes HBsAg+ no es atribuible a la incidencia de infecciones concurrentes, como se ha visto al describir las causas de muerte en el apartado de evolución de los pacientes, y además se comprueba en los resultados que la tasa de infecciones mayores en estos pacientes no es mayor que la del resto de los trasplantados de la serie general.

Por otra parte, otros grupos tenían supervivencias similares para pacientes con o sin HBsAg. Colledan, en 1989 <sup>36</sup> daba un 52% para HBsAg+ a 12, 24 y 36 meses y 54% para los HBsAg-. Samuel <sup>180</sup>, con 84 pacientes HBsAg+ (Enero 1985- Mayo 1989), tenía un 70% de supervivencia a dos años para cirrosis postnecróticas, 81% para cirrosis B-D y 75% para fulminantes, tratados con inmunoprofilaxis de larga duración.

Con ello se comprueba que quizá no es tanta la influencia de la positividad del HBsAg+ en los primeros momentos después del

trasplante, como pueden ser factores como la experiencia de los grupos, la selección de los receptores, etc.

Como se ha visto previamente, la supervivencia actuarial de la serie de pacientes trasplantados en el Hospital 12 de Octubre es de 71,3% al año y de 63,3% a dos y cuatro años. No es significativa la diferencia entre las curvas de pacientes con y sin HBsAg, siendo la supervivencia para HBsAg+ de 70% al año y 32,9% a dos años, y para HBsAg- de 71,5% al año y medio y de 69,7% a dos años. La diferencia es notable con el paso del tiempo, pero no llega a ser significativa quizá por el insuficiente número de enfermos. Pero también hay que decir que los resultados en pacientes HBsAg+ son mejores en los últimos dos años (100% de supervivencia), por lo que es difícil saber cuál va a ser la evolución de las curvas en los próximos años. Un factor importante a tener en cuenta en este punto es la reinfección. Aunque la mortalidad no tenga por qué ser mayor en este grupo de enfermos tras el primer trasplante, la necesidad de sucesivos retrasplantes sí puede determinar un aumento de la mortalidad a largo plazo, y por supuesto la reinfección conlleva una menor supervivencia del injerto. Un remedio eficaz para la profilaxis o el tratamiento de la reinfección acabaría con estos problemas.

## RELACION HLA RECEPTOR/DONANTE Y SIGNIFICACION PRONOSTICA

A diferencia de los resultados obtenidos por Calmus y col. en nuestra serie no resulta evidente la relación entre moléculas de clase I del HLA de donante y receptor y la evolución posterior. Bien es cierto que ninguna de las dos series es suficientemente amplia como para extraer conclusiones válidas. El grupo de Pittsburgh <sup>229</sup> analiza también el mismo aspecto, con 45 pacientes HBsAg+, sin encontrar relación aparente con la evolución y actividad de la enfermedad.

Lo que sí se observa en nuestros enfermos es que puede haber cierta relación de los antígenos de clase II con la evolución y por lo tanto el pronóstico. Aquellos enfermos que tuvieron una mala evolución y en los que se pudo estudiar el HLA propio y el del donante, mostraron una relación DR donante/receptor que no se daba en los demás, siendo los receptores DR 2 o 7 y los donantes DR 4 o 7. La confirmación de la sospecha de que una determinada combinación donante/receptor influya en el pronóstico tendría que darse con un número mayor de enfermos.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que de los cuatro casos considerados de mala evolución y con las combinaciones de DR antedichas, hay dos que estaban infectados por el virus Delta antes del trasplante y un tercero se sobreinfectó después. Esto podría ir en contra de la hipótesis de la posible influencia de las moléculas de clase II en la evolución de la infección por HBV en trasplantados, por tratarse de una casualidad y siendo el

factor verdaderamente importante el de la coinfección, pero al mismo tiempo puede apoyar la hipótesis la posibilidad de que un determinado DR podría facilitar la infección por HDV y por tanto influir grandemente en la evolución postrasplante.

De los tipajes presentados previamente, sólo dos receptores eran positivos para el DRw6 (OLT 41 y 63). Ambos presentaron rechazo agudo en algún momento de su evolución, y el primero de ellos murió en espera de retrasplante por rechazo crónico. Esto avala la tesis de Superina <sup>210</sup> sobre la influencia del DRw6 en la evolución de los injertos hepáticos, pero el número de casos es insuficiente para sacar ninguna conclusión.

## RECIDIVA

Como previamente se ha comentado, es difícil de conceptuar la recidiva en la infección por HBV en el trasplante hepático. Por un lado, habría que distinguir la permanencia del virus en el organismo o una nueva entrada del mismo, y por otra, la afectación hepática por dicho virus, con signos histológicos de hepatitis.

Clásicamente, se ha considerado al HBV como estrictamente hepatotrópico, pero posteriormente se ha aislado HBsAg de bilis, heces, orina, saliva, líquido seminal, líquido amniótico y secreciones pancreáticas. El antígeno en esas localizaciones se

consideraba derivado del hígado, hasta que Hoefs y col. presentaron evidencias de su producción pancreática <sup>80</sup>. Se han comprobado también lesiones extrahepáticas en pacientes con infección por HBV, con HBsAg en dichas zonas, incluyendo glomérulos renales <sup>141</sup> y paredes vasculares <sup>219</sup>. Sin embargo, estas lesiones se consideraban inducidas por depósito de inmunocomplejos. Shimoda y col. <sup>192</sup> apuntaban en 1981 la alta posibilidad de replicación pancreática del HBV en pacientes en los que comprobaron HBsAg y HBCAg en el citoplasma de células acinares. En el mismo año, en el International Symposium on Viral Hepatitis, Summers y col. anunciaron que el virus B del pato de Pekín tenía también afinidad por el páncreas. Posteriormente se aisló HBV-DNA de CMSP de pacientes con hepatopatía por HBV <sup>29, 155, 187</sup>, y DNA de HBV y WHV de animales crónicamente infectados <sup>102</sup>, y en éstos incluso se demostró replicación viral inducida por mitógenos <sup>101</sup>. En 1990, Feray <sup>61</sup> del Hospital Paul Brousse, comprobó por pcr secuencias de HBV-DNA en CMSP de trasplantados hepáticos con HBsAg- y HBV-DNA- por pcr en biopsia hepática, manifestando que podría tener gran importancia en la infección del injerto.

En nuestra serie de enfermos, tenemos casos en los que la única evidencia de genoma de HBV postrasplante es por presencia de HBV-DNA en CMSP, y algún otro en el que el HBV-DNA de linfocitos aparece antes que el sérico o hepático. Pertenecen al primer grupo OLT 38, 90, 111, 120 y 144. OLT 38 presentaba HCA en la biopsia, HBsAg-, anti-HBs- y anti-HCV-. Aunque es difícil

de aceptar, según nuestros conceptos usuales, podría tratarse de una hepatopatía por HBV, con nivel replicativo muy bajo. OLT 90 mostraba cirrosis en la histopatología, pero había mantenido HBsAg+ en los primeros meses postrasplante, aunque en ningún momento se comprobó HBV-DNA en suero por dot-blot y sólo en una muestra de CMSP. El caso se complica además por la aparición tardía de anti-HCV. Lo interpretamos, sin embargo, como infección del injerto por HBV. OLT 111 tenía una HCA con HBsAg-, anti-HCV- y HBV-DNA sérico ausente. Mantuvo, sin embargo, IgM anti-HBc en todo momento, apoyando también este hecho la persistencia de infección por HBV. OLT 120 tenía HBV-DNA en CMSP en una determinación aislada, con HBsAg-, anti-HCV-, y biopsia hepática normal. Lo consideramos como persistencia del virus, pero sin recidiva de hepatitis. OLT 144 mostró HBsAg+, y su seguimiento era muy corto (2 meses), por lo que aun persistiendo el virus no había aún lesión hepática.

Pensamos que el hallazgo de HBV-DNA en CMSP es importante por su función de reservorio viral, aun cuando es difícil por ahora sentar un pronóstico en cada caso. El ejemplo de OLT 30 es interesante en cuanto que la primera manifestación de HBV-DNA es en CMSP, haciéndonos pensar que podría ser el origen de la infección del injerto. Es más difícil la interpretación de los casos en que la única evidencia de virus es en CMSP y se acompaña de lesión hepática. Podría pensarse que o bien es un defecto de sensibilidad de la técnica en otras localizaciones, con lo que se despejaría toda duda, o bien el mecanismo patogénico no es



conocido pero tendría su origen en las CMSP. Los casos en los que se aísla HBV-DNA en CMSP pero no presentan lesión histológica harían pensar que hay algunos factores que desconocemos pero que determinan que unos individuos desarrollen las lesiones y otros no, o que algunos individuos pueden "aclarar" el virus mientras otros no son capaces. Es ilustrativo el OLT 28, con evidencia de HBV-DNA en suero, linfocitos e hígado en aisladas ocasiones, pero que seroconvierte el antígeno de superficie, presentando posteriormente anti-HBs, y con histología normal, como si a pesar de persistir el virus, lo hubiera eliminado posteriormente.

La reinfección o persistencia viral en localizaciones extrahepáticas, con lesión hepática posterior, es evidente en OLT 20, 30, 41, 80 y 97. OLT 20 y 41, con coinfección por virus D, muestran HBsAg+, HBV-DNA y HDV-RNA postrasplante. OLT 30 y 80 también fueron HBsAg+, con HBV-DNA en suero y biopsia hepática (en 30 también en CMSP), y ambos presentaron hepatitis. OLT 97 perdió el HBV-DNA sérico, aunque no el HBsAg, siendo la histología normal, como si estuviera eliminando el virus o su hígado no fuera tan sensible a la actividad viral.

En OLT 52/59 la evidencia de infección del primer injerto viene dada por el hallazgo de HBV-DNA en la pieza del retrasplante y por la persistencia de HBsAg+.

En OLT 63, 65, 77 y 142 no hubo signos de persistencia viral, salvo por el HBsAg en OLT 142. Es de destacar el escaso seguimiento en este caso, por lo que no es descartable la aparición de signos de infección más fiables en el futuro. OLT

65 murió tan solo 35 días después del trasplante.

De esta manera, de los 19 pacientes de la serie, tan sólo hay dos que tengan un seguimiento mayor de tres meses y en los que utilizándose técnicas de Biología molecular no hay signos de persistencia del virus B (OLT 63 y 77). Otros cuatro, o tuvieron un seguimiento demasiado corto (OLT 6, 65 y 142) o no fueron estudiados suficientemente (OLT 1).

Sin evidencia de hepatitis hubo además otros cinco, de los cuales dos (OLT 52/59 y 144) tuvieron un seguimiento menor de cuatro meses y otros dos no superior a un año (OLT 97 y 120).

Es importante en este punto hacer mención de la COINFECCION VIRAL. De los cuatro pacientes con coinfección previa al trasplante po HBV y HDV, los cuatro mostraron persistencia de HBV, y dos por HDV. Estos dos desarrollaron hepatitis (uno cirrosis y el otro sobreañadió rechazo crónico). Otro más hizo cirrosis hepática sin comprobarse persistencia de HDV, y la única mujer mostró biopsia normal. La joven que presentó IgM anti-D en el postrasplante desarrolló HCA. Estos datos hacen pensar en la importancia de la coinfección, pero hay un dato que todavía refuerza más la hipótesis del sinergismo viral, y es que los dos pacientes que desarrollaron cirrosis y habían sufrido coinfección por virus B y D, tuvieron además hepatitis por CMV en los tres primeros meses del postoperatorio. Evidentemente, es un dato de interés que necesita ser avalado por una casuística mayor, pero que no deja de hacer pensar en que quizá hay implicados más factores en la patogenia de la hepatopatía de estos pacientes.

Además, la aparición de anti-HCV en OLT 90 indica que pueden haber actuado cuatro diferentes virus en este caso.

Un factor cuya influencia es difícil de valorar en la evolución es el ALCOHOL. No es fácil determinar la cuantía de la ingesta ni el tiempo en el que se dió, en muchos de estos pacientes, ni tampoco si después del trasplante vuelven a beber. Sabemos que OLT 38, 63, 65, 72, 97, 120 y 142 tuvieron un consumo moderado o importante de alcohol antes del trasplante. Es muy difícil determinar hasta qué punto el alcohol fue el responsable de la cirrosis en determinados casos, pero es presumible que al menos pudo actuar como agente coadyuvante. Algunos de los trasplantados vuelven a beber alcohol después de la intervención, y varios pacientes de nuestra serie sabemos que lo hacen en mayor o menor cuantía. Por ejemplo, dos de los casos con hepatitis crónica HBsAg- (una activa y otra persistente) (OLT 38 y 72) consumen con regularidad bebidas alcohólicas, aun cuando reconocen beber en poca cuantía. Lo que más llama la atención es que de los 7 pacientes citados previamente, si descartamos dos por seguimiento escaso (uno por muerte a los 35 días y otro por trasplante reciente), sólo uno mantenía permanentemente el HBsAg (sin signos de hepatitis en la biopsia) y los dos que tenían signos histológicos de hepatitis consumían alcohol y no mostraban HBsAg en suero. Esto hace pensar que quizá aquellos casos en que la infección por HBV se asocia a ingesta etílica importante

pueden tener un pronóstico más favorable, pues la lesión hepática estaría motivada por la acción conjunta o sinérgica del virus y el tóxico. El evitar uno de los dos factores llevaría a un mayor grado de resistencia a la lesión, y es posible incluso que estos individuos fueran inmunes a la acción individual de una de las dos noxas. Como en la valoración de otros tantos parámetros, no será posible extraer conclusiones respecto a la influencia del alcohol hasta contar con un número suficiente de casos, bien sea por la experiencia de grupos que realizan gran cantidad de trasplantes a lo largo del año, o por datos recogidos simultáneamente de distintos grupos (registros nacionales o supranacionales).

C O N C L U S I O N E S

## CONCLUSIONES

1- La infección por HBV no constituye por sí misma una contraindicación absoluta para el trasplante hepático. **La supervivencia de los pacientes trasplantados con HBsAg+ no presenta diferencias estadísticamente significativas** en comparación con otros grupos etiológicos. Sin embargo, la morbilidad e indicación de retrasplante es superior a la observada en otras etiologías a consecuencia de la infección del injerto.

2- Debe hacerse todo lo posible para reducir las posibilidades de reinfección o persistencia del HBV, comenzando por una buena **selección de los pacientes**. Los sujetos con infección activa y/o coinfección por otros virus (HDV, HCV) tienen mayor probabilidad de evolucionar mal. La positividad de HBeAg no implica necesariamente un pronóstico peor. El HBV-DNA es un parámetro más fiable de actividad infecciosa y por tanto de posible infección del injerto.

3- Para evitar la reinfección, es recomendable la utilización de **antivirales antes del trasplante**. Actualmente, el fármaco más activo es el interferón alfa. Su utilización después del trasplante debe contraindicarse.

4- Está demostrada la utilidad de la **inmunoprofilaxis** en la reducción de la tasa de recidiva de hepatitis. La pauta de administración de inmunoglobulina debe ser indefinida y a dosis de 10000 UI mensuales, con controles de anti-HBs.

5- Se confirma el **ABO** como único sistema válido de selección de identidad inmunológica, sin detrimento de que futuras investigaciones puedan indicar la conveniencia de considerar el estudio del HLA.

6- La infección del injerto se produce por **persistencia del virus** en el organismo (CMSP...). Los estudios virológicos efectuados en este grupo de pacientes deben incluir muestras de sangre, CMSP e hígado. Las **técnicas** utilizadas deben ser lo suficientemente **sensibles** para detectar mínimas cantidades de DNA (PCR) y dar además información sobre el estado de las moléculas del mismo (hibridación).

7- La **coinfección** (CMV, HCV, HDV...) agrava la evolución de las lesiones histológicas tras el trasplante. El abandono de **hábitos tóxicos** (alcohol...) que actúen como cofactores lesivos podría mejorar el pronóstico.

B I B L I O G R A F I A



- 1.- Aach R.D."The treatment of chronic type B viral hepatitis".  
Ann. Intern. Med.109.89-90.1988.
- 2.- Ackermann J.R., Lefor W.M., Weinstein S., Kahana L., Shires D.L., Tardif G., Baxter J."Four-year experience with exclusive use of cytomegalovirus antibody (CMV-Ab)-negative donors for CMV-Ab-negative kidney recipients".Transplant. Proc.20.469-471. 1988.
- 3.- Adams D., Herbscher S., Neuberger J., Elias E., Mc Master P., Buckels J."Reduced Incidence of Allograft Rejection in Patients Undergoing Liver Transplantation for Chronic Hepatitis B".  
Symposium and Poster Abstracts. XIII International Congress of The Transplantation Society. San Francisco, August 19-24, 1990.
- 4.- Agnes S., Avolio A.W., Magalini S.C., Nanni G., Foco M., Serino F., Hassan G., Marinucci G., Boldrini G., Castagneto M.  
"Results of liver transplantation for hepatitis Delta disease without immunoprophylaxis".Tranplant. Proc.21.2426-2428.1989.
- 5.- Alexander J.A., Demetrius A.J., Gavalier J.S., Makowka L., Starzl T.E., Van Thiel D.H."Pancreatitis following liver transplantation"Transplantation.45.1062-1065.1988.
- 6.- Alter H.J."Hepatitis viruses revisited: a conceivable conquest".Semin. Liver Dis.6. Prefacio.1986.

- 7.- Badosa F., Rafecas A., Casanovas M.T., Jaurrieta E., Figueras J., de Oca J., Segura R., Octavio M.C., Casais L."El trasplante hepatico en la hepatitis fulminante".Med. Clin.(Barc.).91. 584-585.1988.
- 8.- Bain V.G., Daniels H.M., Chanas A., Alexander G.J., Williams R."Foscarnet therapy in chronic hepatitis B virus E antigen carriers". Manuscript, 1989. Astra (Foscavir) Product Brochure.
- 9.- Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. et al. "Evidence of a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route".Intervirology.20.23-31.1983.
- 10.- Balistreri W.F."Hepatitis por virus".Pediatr. Clin. North. Am.35.637-671.1988.
- 11.- Bassendine M., Chadwick B.G., Salmeron J., Shipton U., Thomas H.C., Sherlock S."Adenine arabinoside therapy in HBsAg positive chronic liver disease: a controlled study". Gastroenterology.80.1016-1022.1981.
- 12.- Beasley P.R., Hwang L.Y., Lin c.C.C., et al."Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan".Lancet ii.1129.1981.
- 13.- Bernuau J., Goudeau A., Poynard T., Dubois F., Lesage G., Yvonnet B., Degott C., Bezeaud A., Rueff B., Benhamou J.-P.

"Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B".Hepatology6.648-651.1986.

14.- Bismuth H., Houssin D."Partial resection of liver grafts for orthotopic or heterotopic liver transplantation". Transplant. Proc. 17.279-283.1985.

15.- Bismuth H., Samuel D., Gugenheim J., Castaing D., Bernuau J., Rueff B., Benhamou J.-P."Emergency Liver Transplantation for Fulminant Hepatitis".Ann. Intern. Med.107.337-341.1987.

16.- Blumberg B.S., Stunick A.I., London W.T."Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen".Bull. N.Y. Acad. Med.44.1566.1968.

17.- Boyum A."Separation of blood leukocytes, granulocytes and lymphocytes".Tissue Antigens.4.269-273.1974.

18.- Bradley D.W."Will yhe real hepatitis C stand up?". Editorial.Lancet ii.307-308.1989.

19.- Brechot C., Bernuau J., Thiers V., Dubois F., Goudeau A., Rueff B., Tiollais P., Benhamou J.-P."Multiplication of hepatitis B virus in fulminant hepatitis B".Br. J. Med.288.270-271.1984.

20.- Brechot C., Degos F., Lugassy C., Thiers V., Zafrani S., Franco D., Bismuth H., Trepo C., Benhamou J.-P., Wands J., Isselbacher K., Tiollais P., Berthelot P."Hepatitis B virus DNA

in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen".N. Engl. J. Med.31.270-276.1985.

21.- Bruix J., Calvet X., Costa J., Ventura M., Bruguera M., Castillo R., Barrera J.M., Ercilla G., Sanchez-Tapias J.M., Vall M., Bru C., Rodes J."Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis".Lancet ii.1004-1006.1989.

22.- Busuttil R.W., Colonna J.O., Hiatt J.R., Brems J.J., El-Khoury G., Goldstein L.I., Quinones-Baldrich W.J., Abdul-Rasool I.H., Ramming K.P."The First 100 Liver Transplants at UCLA".Ann.Surg.206.387-402.1987.

23.- Calmus Y., Hannoun L., Dousset B., Wolff P., Miguet J.P., Doffoel M., Gillet M., Cinqualbre J., Houssin D."HLA class I matching is responsible for the hepatic lesions in recurrent viral hepatitis B after liver transplantation".J. Hepatol.9.S16. 1989.

24.- Calne R.Y., Williams R., Rolles K."Liver Transplantation in the Adult".World J. Surg.10.422-431.1986.

25.- Calne R.Y., Williams R."Orthotopic liver transplantation: the first 60 patients".Br. Med. J.1.471-476.1977.

26.- Carithers R.L.Jr., Mills A.S., Fiorenza V., Mendez-Picon G.,

Posner M.P."Liver Transplantation in patients with chronic hepatitis B virus infection".Hepatology.7.1096.1987.

27.- Chan T.K., Todd D. "Haemolysis complicating viral hepatitis in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency". Br.Med. J.1.131-133.1975.

28.- Chen P.-J.,Kalpana G., Goldberg J., Mason W., Werner B., Gerin J., Taylor J."Structure and replication of the genome of the hepatitis D virus".Proc.Natl.Acad.Sci.USA.83.8774-8778.1986.

29.- Chong-Jin O., Jenk-Ling D."Hepatitis B virus in lymphocytes of seronegative carriers".Lancet ii.395.1984.

30.- Choo Q.-L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley D.W., Houghton M."Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome".Science.244.359-361.1989.

31.- Christensen E., Bremmelgaard A., Bahnse M., Buch Andreasen P., Tygstrup N."Prediction of fatality in fulminant hepatic failure".Scand. J. Gastroenterol.19.90-96.1984.

32.- Chu C-M, Karayiannis P., Fowler M.J.F. et al."Natural history of chronic hepatitis b virus infection in taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum".Hepatology.5.431-434.1985.

33.- Claus A."Rapid physiological coagulation method for the

determination of fibrinogen".Acta Hematol (Basel).17.237.1947.

34.- Cohen C."Liver cell dysplasia and hepatocellular carcinoma: non-A, non-B hepatitis, too?".Hepatology.7.971-972.1987.

35.- Colledan M., Gislón M., Doglia M., Fassati L.R., Ferla G., Gridelli B., Rossi G., Galmarini D."Liver Transplantation in patients with B viral hepatitis and Delta infection".Transplant. Proc.19.4073-4076.1987.

36.- Colledan M., Grendele M., Gridelli B., Rossi G., Fassati L.R., Ferla G., Doglia M., Gislón M."Long-term results after Liver Transplantation in B and Delta hepatitis".Transplant. Proc.21.2421-2423.1989.

37.- Colombo M., Choo Q.L., Del Ninno E., Dioguardi N., Kuo G., Donato M.F., Tommasini M.A., Houghton M."Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma".Lancet ii.1006-1008.1989.

38.- Colombo M., Oldani S., Donato M.F., Borzio M., Santese R., Roffi L., Vigano P., Cargnel A."A multicenter study of posttransfusion hepatitis in Milan".Hepatology.7.709-712.1987.

39.- Conard J."Inhibitors of blood coagulation" en: Thomson J.M. Ed."Blood coagulation and haemostasis. A practical guide". Churchill Livingstone. Edimburgh, 200-221, 1980.

- 40.- Connor R.W., Lorts G., Gilbert D.N."Lethal herpes simplex virus type I hepatitis in a normal adult". Gastroenterology. 76.590. 1979.
- 41.- Corman J.L., Putnam C.W., Iwatsuki S., Redeker A.G., Porter K.A., Peters R.L., Schroter G., Starzl T.E."Liver allograft. Its use in chronic active hepatitis with macronodular cirrhosis, hepatitis B surface antigen".Arch. Surg.114.75-78.1979.
- 42.- Czaja A.J."Serologic markers of hepatitis A and B, in acute and chronic liver disease".Mayo Clin. proc.54.721.1979.
- 43.- Danilovs J., Terasaki P.I., Park M.S., Ayoub G."B lymphocyte isolation by thrombin-nylon wool" en "Histocompatibility testing 1980"(P.I. Terasaki,Ed.) p287-288, UCLA Tissue Typing Lab. Los Angeles,CA.1980
- 44.- Davis G.L. Hoofnagle J.H., Waggoner J.G."Acute type A hepatitis during chronic hepatitis B virus infection: association of depressed hepatitis B virus replicaton with appearance of endogenous alpha interferon".J. Med. Virol.14.141-147.1984.
- 45.- Davis G.L., Hoofnagle J.H., Waggoner J.G."Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection". Gastroenterology.86.230-235.1984.
- 46.- De Groote J., Desmet V.J., Gedick P. et al."A classification

of chronic hepatitis".Lancetii.626.1968.

47.- De Hemptine B., Lamy M.E., Salizzoni M., Cornu C., Mostin J., Fevery V., De Groote V., Otte J.B."Successful treatment of cytomegalovirus disease with  $-(1,3\text{-dihydroxy-2-propoxymethyl guanine})$ ".Transplant. Proc.20.652-655.1988.

48.- De Juanes J.R., Moreno E., Gomez M., Lago E., Fuertes A. "Vacunacion contra la hepatitis B en trasplantados hepaticos". Cirugia Española.45.372-376.1989.

49.- De Man, R.A., Schalm S.W., Heijtkink R.A., Berk L., Den Ouden J., Ten Kate F.J.W., Chamuleau R.A.F.M., Reesink H.W."Long-term follow-up of antiviral combination therapy in chronic hepatitis B".Am. J. Med.85.150-154.1988.

50.- Degos F., Lugassy C., Degott C., Debure A., Carnot F., Thiers V., Tiollais P., Kreis H., Brechot C."Hepatitis B virus and hepatitis B-related viral infection in renal transplant recipients".Gastroenterology.94.151-156.1988.

51.- Demetris A.J., Jaffe R., Sheahan D.G., Burnham J., Spero J., Iwatsuki S., Van Thiel D.H., Starzl T.E."Recurrent hepatitis B in liver allograft recipients. Differentiation between viral hepatitis B and rejection".Am. J. Pathol.125.161-172.1986.

52.- Demetris A.J., Lasky S., Van Thiel D.V., Starzl T.E., Dekker



A."Pathology of hepatic transplantation. A review of 62 adult allograft recipients immunosuppressed with a cyclosporine/steroid regimen".Am. J. Pathol.118.151-161.1985.

53.- Di Bisceglie A.M."Hepatocellular Carcinoma: Molecular Biology of its growth and relationship to hepatitis B virus infection". Med. Clin. North Am.73.985-997.1989.

54.- Diehl A.M."Alcoholic Liver Disease".Med. Clin. North Am.73.815-830.1989.

55.- Dienstag J.L."Non-A, non-B hepatitis.I Recognition, Epidemiology and Clinical Features".Gastroenterology.85.439-462.1983.

56.- Dienstag J.L., Alter H.J."Non-A, Non-B hepatitis: evolving epidemiologic and clinical perspective".Semin. Liver Dis.6.67-81.1986.

57.- Edwards M.S."Hepatitis B serology- help in interpretation".Pediatr. Clin. North Am.35.503-517.1988.

58.- Emond J.C., Aran P.P., Whittington P.F., Broelsch C.E., Baker A.L."Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure".Gastroenterology.96.1583-1588.1989.

59.- Esteban J.I., Viladomiu L., Gonzalez A., Roget M., Genesca J., Esteban R., Lopez-Talavera J.C., Hernandez J.M., Vargas V.,

Buti M."Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain".  
Lancet ii.294-297.1989.

60.- Feinstone S.M., Kapikian A.Z., Purcell R.H. y col.  
"Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type  
A or B".N. Engl. J. Med.292.767.1975.

61.- Feray C., Zignego A.L., Samuel D., Bismuth A., Reynes M.,  
Tiollais P., Bismuth H., Brechot C."Persistent hepatitis B virus  
infection of mononuclear cells without concomitant liver  
infection".Transplantation.49.1155-1158.1990.

62.- Ferla G., Colledan M., Doglia M., Fassti L.R., Gislon M.,  
Gridelli B., Rossi G., Galmarini D."B Hepatitis and Liver  
Transplantation".Transplant. Proc.20.566-569.1988.

63.- Fortner J.G., Yeh S.D.J., Kim D.K., Shiu M.H., Kinne  
D.W."The case for and technique of heterotopic liver  
grafting".Transplant. Proc.11.269-275.1979.

64.- Gallinger S., Greig P.D., Levy G., Blendis L.M., Roberts  
E.A., Superina R.A., Taylor B.R., Strasberg S.M., Phillips M.J.,  
Langer B."Liver Transplantation for Acute and Subacute Fulminant  
Hepatic Failure".Transplant. Proc.21.2435-2438.1989.

65.- Garcia G., Smith C.L., Weissberg J.I., Eisenbergh M.,  
Bissett J., Nair P.V., Mastre B., et al."Adenine arabinoside

monophosphate (vidarabine phosphate) in combination with human leukocyte interferon in the treatment of chronic hepatitis B: a randomized, double-blinded, placebo controlled trial".Ann. Intern. Med.107.278-285.1987.

66.- Gazzard B.G., Portmann B., Murray-Lyon I.M., Williams R. "Causes of death in fulminant hepatic failure and relationship to quantitative histological assessment of parenchymal damage".Q. J. Med.44.615-626.1975.

67.- Giddings J.C."Hereditary coagulation disorders: laboratory techniques" en Thomson J.M. Ed. "Blood coagulation and haemostasis. A practical guide". Churchill Livingstone. Edinburgh 117-157, 1980.

68.- Gilliam J.H., Geisinger K.R., Richter J.E."Primary hepatocellular carcinoma after chronic non-A, non-B post-transfusion hepatitis".Ann. Intern. Med.101.794-795.1984.

69.- Gimson A.E.S., Braude S., Mellon P.J., Canalese J., Williams R."Earlier charcoal haemoperfusion in fulminant hepatic failure". Lancet ii.681-683.1982.

70.- Gimson A.E.S., Tedder R.S., White Y.S., Eddleston A.L.W.F., Williams R."Serological markers in fulminant hepatitis".Gut.24. 615-617.1983.

- 71.- Gimson A.E.S., White Y.S., Eddleston A.L.W., Williams R.  
"Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type  
A, B and non-A, non-B".Gut.24.1194-1198.1983.
- 72.- Gordon R.D., Shaw B.W., Iwatsuki S., Esquivel C.O., Starzl  
T.E."Indications for Liver Transplantation in the Cyclosporine  
Era".Surg. Clin. North Am.66.541-556.1986.
- 73.- Greenberg H.B., Pollard R.B., Lutwick L.I., Gregory P.B.,  
Robinson W.S., Merigan T.C."Effects of human leukocyte interferon  
on hepatitis B virus infection in patients with chronic active  
hepatitis".N. Engl. J. Med.295.517-522.1976.
- 74.- Hanid M.A., Davies M., Mellon P.J., Silk D.B.A., Strunin L.,  
McCabe J.J., Williams R."Clinical monitoring of intracranial  
pressure in fulminant hepatic failure".Gut.21.866-869.1980.
- 75.- Hedin G., Weiland O., Ljunggren K. et al."Foscarnet  
treatment of fulminant hepatitis B and fulminant hepatitis B and  
D co-infection".Hepatitis and Liver Diseases. London, May  
1987.
- 76.- Hendriks G.F.J., Schreuder G.M.Th., Claas F.H.J., D'Amaro  
J., Persijn G.G., Cohen B., Rood, van, J.J."HLA-DRw6 and renal  
allograft rejection".Br. Med. J.286.85-87.1983.
- 77.- Hess G., Gerlich W., Gerken G., Manns M., Hutteroth T.H.,

Meyer zum Buschenfelde K.-H."The effect of recombinant a-interferon treatment on serum levels of hepatitis B virus-encoded proteins in man".Hepatology.7.704-708.1987.

78.- Hirschman S.Z."Chronic hepatitis" en "Principles and Practice of Infectious Diseases" p 785-791 Segunda Edición. Mandell, Douglas, Bennett Ed. J. Wiley & Sons. New York, 1985.

79.- Hobbs K.E.F."Liver Transplantation. A review".J. Hepatol.4. 148-153.1987.

80.- Hoefs J.C., Renner I.G., Ashcavai M., Redeker A.G."Hepatitis B surface antigen in pancreatic and biliary secretion". Gastroenterology.79.191-194.1980.

81.- Homberg J.-C., Abuaf N., Bernard O., Islam S., Alvarez F., Khalil S.H., Poupon R., Darnis F., Levy V.-G., Gripon P., Opolon P., Bernuau J., Benhamou J.-P., Alagille D."Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis".Hepatology.7. 1333-1339.1987.

82.- Hoofnagle J.H."Acute hepatitis" en "Principles and Practice of Infectious Diseases" p772-785. Segunda Edición. Mandell, Douglas, Bennett Ed. J. Wiley & Sons. New York, 1985.

83.- Hoofnagle J.H., Dusheiko G.M., Schafer D.F., Jones E.A.,

Micetich K.C., Young R.C., Costa J."Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy".Ann. Intern. Med.96.447-449.1982.

84.- Hoofnagle J.H., Mulllen K.D., Jones D.B., Rustgi V., Di Bisceglie A., Peters M., Waggoner J.G., Park Y., Jones E.A. "Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon".N. Engl. J. Med.315.1575-1578.1986.

85.- Hoofnagle J.H., Peters M., Mullen K.D., Jones D.B., Rustgi V., Di Bisceglie A., Hallahan C., Park Y., Meschievitz C., Jones E.A. "Randomized, controlled trial of recombinant human a-interferon in patients with chronic hepatitis B". Gastroenterology.95.1318-1325.1988.

86.- Hoofnagle J.H., Schafer D.F."Serologic markers of hepatitis B virus infection".Semin. Liver Dis.6.1-10.1986.

87.- Horowitz M.M., Lashler W.B., McKinney W.P., Battiola R.J. "Duration of immunity after hepatitis B vaccination: efficacy of low-dose booster vaccine".Ann. Intern. Med.108.185-189.1988.

88.- Houssin D., Franco D., Berthelot P., Bismuth H."Heterotopic liver transplantation in end-stage HBsAg-positive cirrhosis". Lancet i.990-993.1980.

89.- Imai M., Yanase Y., Nojiri T. y col."A receptor for

polymerized human and chimpanzee albumins on hepatitis B virus particles co-occurring with HBeAg".Gastroenterology.76.242-247. 1979.

90.- Iwatsuki S., Esquivel C.O., Gordon R.D., Shaw B.W., Starzl T.E., Shade R.R., Van Thiel D.H."Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure".Semin. Liver Dis.5.325-328.1985.

91.- Iwatsuki S., Starzl T.E., Todo S., Gordon R.D., Esquivel C.O., Tzakis A.G., Makowka L., Marsh J.W., Koneru B., Stieber A., Klintmalm G., Husberg B."Experience in 1,000 Liver Transplants under Cyclosporine-Steroid therapy: a survival report". Transplant. Proc.20.498-504.1988.

92.- Iwatsuki S., Stieber A.C., Marsh J.W., Tzakis A.G., Todo S., Koneru B., Makowka L., Gordon R.D., Starzl T.E."Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure".Transplant. Proc21 .2431-2434.1989.

93.- Jacobson I.M., Jaffers G., Dienstag J.L., Tolckoff-Rubin N.E., Cosimi A.B., Delmonico F., Watkins E., Hinkle C., O'Rourke S., Russell P.S., Rubin R.H."Immunogenicity of hepatitis B vaccine in renal transplant recipients". Transplantation. 39.393-395.1985.

94.- Jenkins R.L., Fairchild R.B."The role of Transplantation in Liver Disease".Surg. Clin. North Am.69.371-382.1989.

95.- Johnson P.J., Wansbrough-Jones M.H., Portmann B., Eddleston A.L.W.F., Williams R., Maycock W d'A., Calne R.Y. "Familial HBsAg-positive hepatoma: treatment with orthotopic liver transplantation and specific immunoglobulin". Br. Med. J. 1.216. 1978.

96.- Johnson P.J., Williams R. "Cirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma." Editorial. J. Hepatol. 4.140-147. 1987.

97.- Katelaris P.H., Jones D.B. "Fulminant Hepatic Failure". Med. Clin. North Am. 73.955-970. 1989.

98.- Khuroo M.S. "Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis :possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type". Am. J. Med. 68.818-824. 1980.

99.- Khuroo M.S., Saleem M., Teli M.R. et al. "Failure to detect chronic liver disease after epidemic non-A, non-B hepatitis". Lancet ii.260-261. 1980.

100.- Koff R.S., Chalmers T.C., Culhane P.O. "Underreporting of viral hepatitis". Gastroenterology. 64.1194. 1973.

101.- Korba B.E., Cote P., Gerin J.L. "Mitogen-induced replication of woodchuck hepatitis virus in cultured peripheral blood lymphocytes". Science. 241.1213-1216. 1988.



102.- Korba B.E., Wells F., Tennant B.C., Yoakum G.H., Purcell R.H., Gerin J.L."Hepadnavirus infection of peripheral blood lymphocytes in vivo: woodchuck and chimpanzee models of viral hepatitis".J. Virol.58.1-8.1986.

103.- Kovarik J., Mayer G., Pohanka E., Schwarz M., Traindl O., Graf H., Smolen J."Adverse effect of low-dose prophylactic human recombinant leukocyte interferon-alpha treatment in renal transplant recipients".Transplantation.45.402-405.1988.

104.- Krugman S., Giles J.P., Hammond J."Viral Hepatitis, type B (MS-2 strain): Studies on active immunization".JAMA.217.41-45. 1971.

105.- Kuo G., Choo Q.-L., Alter H.J., Gitnick G.L., Redeker A.G., Purcell R.H., Miyamura T., Dienstag J.L., Alter M.J., Stevens C.E., Tegtmeier G.E., Bonino F., Colombo M., Lee W.-S., Kuo C., Berger K., Shuster J.R., Overby L.R., Bradley D.W., Houghton M. "An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human Non-A, Non-B hepatitis".Science.244.362-364.1989.

106.- La Vecchia C., Negri E., DeCarli A., D'Avanzo B., Franceschi S. "Risk factors for hepatocellular carcinoma in Northern Italy". Int. J. Cancer.42.872-876.1988.

107.- Lam K.C., Lai C.L., Treppe C., Wu P.C."Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis".

N. Engl. J. Med.12.380-386.1981.

108.- Lamb S.G., Stern H."Cytomegalovirus hepatitis". Lancet ii.1003. 1966.

109.- Lauchart W., Muller R., Pichlmayr R."Immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver transplantation".Transplant.Proc.19.2387-2389.1987.

110.- Lauchart W., Muller R., Pichlmayr R."Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts".Transplant. Proc.19.4051-4053.1987.

111.- Levy G.A., Sherker A., Fung L.S., Greig P.D., Sherman M., Blendis L.M."Relevance of hepatitis B viral DNA in assessment of potential liver allograft recipients".Transplant. Proc.21. 3333-3334.1989.

112.- Liaw Y.-F., Lin S.-M., Sheen I.-S., Chen T.-J., Chu C.-M. "Treatment of chronic type B hepatitis in Southeast Asia".Am. J. Med.85.147-149.1988.

113.- Lok A.S.F., Lai C.-L., Wu P.-C."Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs".Hepatology.8.766-770.1988.

114.- Lok A.S.F., Weller I.V.D., Karayiannis D. et al."Thrice

weekly lymphoblastoid interferon is effective in inhibiting hepatitis B virus replication".Liver.4.45-49.1984.

115.- Lotze M.T."Treatment of Hepatocellular Carcinoma", p 397-399, en Di Bisceglie A.M., moderador, "Hepatocellular Carcinoma".Ann. Intern. Med.108.390-401.1988.

116.- Lu S.N., Lin T.M., Chen C.J., Chen J.S., Liaw Y.F., Chang W.Y., Hsu S.T."A case-control study of primary hepatocellular carcinoma in Taiwan".Cancer.62.2051-2055.1988.

117.- Luerman A."Eine icterusepidemie".Berl. Klin. Wochenschr.22.20.1885.

118.- MacDougall B.R.D., Williams R."The indications for Orthotopic Liver Transplantation".Transplant. Proc. 11. 247-251.1979.

119.- Mackay I.R., Tait B.D."HLA associations with autoimmune-type chronic active hepatitis: identification of B8-DRw3 haplotype by family studies". Gastroenterology. 79.95-98.1980.

120.- Maddrey W.C."Transplantation of the liver". Preface. Current Topics in Gastroenterology. Elsevier. New York, 1988.

121.- Maddrey W.C., Friedman L.S., Munoz S.J., Hahn E.G.

"Selection of the patient for Liver Transplantation and timing of surgery", capítulo 2, p. 23-58, en "Transplantation of the liver", Current Topics in Gastroenterology. Elsevier, New York, 1988.

122.- Maddrey W.C., Van Thiel D.H."Liver Transplantation: an overview".Hepatology.8.948-959.1988. .

123.- Mancini C., Gaeta A., Lorino G., Filadoro F., Marinucci G., Bachetoni A., Pretagostini R., Renna Molajoni E., Alfani D., Cortesini R."Alpha interferon therapy in patients with hepatitis infection undergoing organ transplantation".Transplant. Proc.21. 2429-2430.1989.

124.- Marinucci G., Valeri L., Di Giacomo C., Morganti D., Chieco S., Rossi M., Alfani D., Cortesini R."Is Delta infection an aggravating factor in liver allograft recipients?".Transplant. Proc.17.125-126.1985.

125.- Marion P.L., Oshiro L., Regnery D.C. et al."A virus in Beechey Ground Squirrels that is related to hepatitis B virus of man". Proc. Natl. Acad. Sci. USA.77.2941-2945.1980.

126.- Mason W.S., Seal G., Summers J."Virus of Pekin Ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus".J.Virol.36.829-836.1980.

- 127.- Matsuyama Y., Omata M., Yokosuka O., Imazeki F., Ito Y., Okuda K."Discordance of hepatitis B e antigen/antibody and hepatitis B virus deoxyribonucleic acid in serum. Analysis of 1063 specimens".Gastroenterology.89.1104-1108.1985.
- 128.- Mazzella G., Saracco G., Rizetto M., Amed M.A., González Quintela A., Rosina F., Barbara L., Roda E."Human lymphoblastoid interferon for the treatment of Chronic hepatitis B. A randomized controlled trial".Am. J. Med.85.141-142.1988.
- 129.- McCullough A.J., Fleming C.R., Thistle J.L., y col. "Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure". Gastroenterology.84.161-167.1983.
- 130.- McDonald J.A., Caruso L., Karayiannis P., Scully L.J., Harris J.R.W., Forster G.E., Thomas H.C."Diminished responsiveness of male homosexual chronic hepatitis B virus carriers with HTLV-III antibodies to recombinant  $\alpha$ -inteferon". Hepatology.7.719-723.1987.
- 131.- Michel M.-L., Tiollais P."Structure and expression of the hepatitis B virus genome".Hepatology.7.61S-63S.1987.
- 132.- Milich D.R., Thornton G.B., Neurath A.R. et al."Enhanced immunogenicity of the pre-S region of hepatitis B surface antigen". Science.228.1195-1199.1985.

- 133.- Mittal K.K., Mickey M.R., Singal D.P., Terasaki P-I-  
"Serotyping for homotransplantation.XVIII. Refinement of  
microdroplet lymphocyte cytotoxicity test".Transplantation.6.  
913-927.1968.
- 134.- Moore F.S., Smith L.L., Burnap T.K."One stage  
homotransplantation of the liver following hepatectomy in dogs".  
Transplant. Bull.6.103.1959.
- 135.- Moriarty A.M., Alexander H., Lerner R.A., Thornton G.B.  
"Antibodies to peptides detect new hepatitis B antigen:  
serological correlation with hepatocellular carcinoma".Science  
227.429-432.1985.
- 136.- Muñoz S.J., Friedman L.S."Liver Transplantation".Med. Clin.  
North Am.73.1011-1039.1989.
- 137.- Murray R."Viral hepatitis".Bull. N.Y. Acad. Med. 31. 341.  
1955.
- 138.- Nagington J.,Cossart Y.E., Cohen B.J."Reactivation of  
hepatitis B after transplantation operations".Lancet i.  
558-560. 1977.
- 139.- National Institutes of Health Consensus Development  
Conference on Liver Transplantation.Hepatology.4.107S-110S.1984.
- 140.- Neuhaus P., Blumhardt G., Bechstein W., Steffen R.,

Keck H., Hopf U. "Experience with Immunoprophylaxis and Interferon Therapy after Liver Transplantation in HBsAg-Positive Patients". Symposium and Poster Abstracts. XIII International Congress of The Transplantation Society. San Francisco, August 19-24, 1990.

141.- Novoslauski A., Krawzynski K. y col. "Tissue localization of Australia immune complexes in acute and chronic hepatitis and liver cirrhosis". Am. J. Pathol. 68.31-56.1972.

142.- O'Grady J., Alexander G.J.M., Hayllar K.M., Williams R. "Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure". Gastroenterology. 97.439-445.1989.

143.- O'Grady J.G., Alexander G.J.M., Hayllar K.M., Williams R. "Early indicators of prognosis in Fulminant Hepatic Failure". Gastroenterology. 97.439-445.1989.

144.- O'Grady J.G., Gimson A.E.S., O'Brien C.J., Pucknell A., Hughes R.D., Williams R. "Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure". Gastroenterology. 94.1186-1192.1988.

145.- O'Grady J.G., Williams R., Calne R. "Transplantation in Fulminant Hepatic Failure". Lancet ii.1227.1986.

146.- Okuda H., Obata H., Motoike Y., Hisamitsu T. "Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma

-comparison of hepatitis B seropositive and seronegative patients".Hepato-gastroenterol.31.64-68.1984.

147.- Okuda K., Fujimoto I., Hanai A., Urano Y."Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan".Cancer Res.47.4967-4972.1987.

148.- Omata M., Uchiumi K."Combination of prednisolone withdrawal and antiviral agents (adenine-arabinside, Interferon) in chronic hepatitis B".Hepatology.3(Suppl 2).S65-S69.1986.

149.- Papaevangelou G., Tassopoulos N., Roumeliotou-Karayannis A., Richardson C."Etiology of fulminant hepatitis in Greece". Hepatology.4.369-372.1984.

150.- Perrillo R.P."Interferon therapy for chronic type B hepatitis: the promise comes of age". Gastroenterology. 96.532-536.1989.

151.- Perrillo R.P., Regenstein F., Bodicky C.J., Campbell C.R., Sanders G.E., Sunwoo Y,C."Comparative efficacy of adenosine 5'-monophosphate and prednisone withdrawal followed by adenine arabinoside 5'-monophosphate in the treatment of chronic active hepatitis type B".Gastroenterology.88.780-786.1985.

152.- Perrillo R.P., Regenstein F.G., Peters M.G., y col. "Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha interferon



in the treatment of chronic type B hepatitis: a randomized, controlled trial".Ann. Intern. Med.109.95-100.1988.

153.- Piazza M., Guandagnino V., Orlando R., Picciotto L."Acute B viral hepatitis becomes fulminant after infection with hepatitis A virus".Br. Med. J. (Clin. Res.).284.1913-1914.1982.

154.- Pollard R.B."Cytomegalovirus infection in renal, heart, heart-lung and liver transplantation".Pediatr. Infect. Dis. J.7. S97-S102.1988.

155.- Pontisso P., Poon M.C., Tiollais P., Brechot C."Detection of hepatitis B virus DNA in mononuclear blood cells".Br. Med. J.288.1563-1566.1984.

156.- Popper H., Schaffner F."The vocabulary of chronic hepatitis". N. Engl. J. Med.284.1154-1156.1971.

157.- Porter K.A."The Pathology of Rejection in Human Liver Allografts".Transplant. Proc.20(Sup1).483-485.1988.

158.- Portmann B., O'Grady J., Williams R."Disease recurrence following Orthotopic Liver Transplantation".Transplant. Proc.18. 136-141.1986.

159.- Poulsen H., Christoffersen P. Atlas of liver biopsies. Technical Appendix. Copenhagen. Munksgaard, 1979.

160.- Rakela J."Recurrent hepatitis B infection in hepatic allograft".Mayo Clin. Proc.64.597.1989.

161.- Rakela J., Lange S.M., Ludwig J., Baldus W.P."Fulminant hepatitis: Mayo Clinic experience with 34 cases".Mayo Clin. Proc. 60.289-292.1985.

162.- Rakela J., Perkins J.D., Gross J.B., Hayes D.H., Plevak D.J., Krom R.A.F., Ludwig J."Acute Hepatic Failure: the emerging role of Orthotopic Liver Transplantation".Mayo Clin. Proc. 64. 424-428.1989.

163.- Rakela J., Wiesner R.H., Taswell H.F., Hermans P.E. y col. "Incidence of cytomegalovirus infection and its relationship to donor-recipient serologic status in liver transplantation". Transplant. Proc.19.2399-2402.1987.

164.- Rakela J., Wooten R.S., Batts K.P., Perkins J.D., Taswell H.F., Krom R.A.F."Failure of interferon to prevent recurrent hepatitis B infection in hepatic allograft".Mayo Clin. Proc.64. 429-432.1989.

165.- Rayet I., Teyssier G., Damon G., Frappaz D., Colmant A., Pozzetto B."Hepatitis fulminante a virus A chez l'enfant: a propos de quatre observations".Pediatric.42.37-40.1987.

166.- Resnick R.H., Stone K., Antonioli D."Primary hepatocellular

carcinoma following non-A, non-B posttransfusion hepatitis". Dig. Dis. Sci. 28.908-911.1983.

167.- Reyes G.R., Purdy M.A., Kim J.P. "Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis". Science. 247.1335-1339.1990..

168.- Reynes M., Zignego L., Samuel D., Fabiani B., Gugenheim J., Tricottet V., Brechot C., Bismuth H. "Graft hepatitis Delta virus reinfection after orthotopic liver transplantation in HDV cirrhosis". Transplant. Proc. 21.2424-2425.1989.

169.- Rizzetto M. "The Delta Agent". Hepatology. 3.729-737.1983.

170.- Rizzetto M. "Liver Transplantation in hepatitis Delta virus disease". Lancet ii.469-471.1987.

171.- Rizzetto M., Canese M.G., Arico S., Crivelli O., Trepo C., Bonino F., Verme G. "Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (d/anti-d) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers". Gut 18.997-1003. 1977.

172.- Rizzetto M., Canese M.G., Gerin J.L. et al. "Transmission of hepatitis B virus-associated Delta antigen to chimpanzees". J. Infect. Dis. 141.590-602.1980.

173.- Robinson W.S., Miller R.H., Marion P.L. "Hepadnaviruses and

Retroviruses share genome homology and features of replication".  
Hepatology.7.64S-73S.1987.

174.- Rolles K., Williams R., Neuberger J., Calne R."Tha  
Cambridge and King's College Hospital experience of Liver  
Transplantation, 1968-1983".Hepatology.4.50S-55S.1984.

175.- Rossi G., Gridelli B., Colledan M., Doglia M., Fassati  
L.R., Ferla G., Maggi U., Gislou M., Cappa C., Galmarini D.  
"Results in 50 Orthotopic Liver Transplants in Milan".Transplant.  
Proc.21.2411-2414.1989.

176.- Rubin R.H."Infectious disease problems", capitulo 11,  
279-308, en "Transplantation of the Liver", Maddrey W.C., Current  
Topics in Gastroenterology, Elsevier, New York, 1988.

177.- Sagnelli E., Maio G., Felaco F.M., Izzo C., Manzillo G.,  
Pasquale G., Filippin P., Piccinino F."Serum levels of hepatitis  
B surface and core antigens during immunosuppressive treatment  
of HBsAg-positive chronic active hepatitis".Lancet ii.  
395-397. 1980.

178.- Sakamoto M., Hirohashi S., Tsuda H., Ino Y., Shimosato Y.,  
Yamasaki S., Makuuchi M., Hasegawa H., Terada M., Hosoda Y.  
"Increasing incidence of hepatocellular carcinoma possibly  
associatd with non-A, non-B virus hepatitis in Japan, disclosed  
by hepatitis B virus DNA analysis of surgically resected cases".

Cancer Res.48.7294-7297.1988.

179.- Samuel D., Benhamou J.P., Bismuth H., Gugenheim J., Ciardullo M., Saliba F."Criteria of selection for Liver Transplantation". Transplant. Proc.19.2383-2386.1987.

180.- Samuel D., Bismuth A., Serres C., Benhamou P., Brechot C., Bismuth H."HBV Infection after Liver Transplantation in HBsAg Positive Patients: Experience with Long-Term Immunoprophylaxis". XIII Congress of the Transplantation Society. San Francisco, August 19-24, 1990. Symposium and Poster Abstracts.

181.- Samuel D., Gugenheim J., Brechot C., Reynes M., Benhamou J.-P., Bismuth H."Transplantation hepatique chez les patients porteurs seriques de l'antigen HBs".Gastroenterol. Clin. Biol.11. 77-78.1987.

182.- Samuel D., Zignego L., Feray C., Bismuth A., Serres C., Benhamou J.P., Brechot C., Bismuth H."Results of Liver Transplantation for liver disease due to hepatitis B virus (HBV) infection".J. Hepatol.9.S80.1989.

183.- Scharschmidt B.F."Human Liver Transplantation: analysis of data on 540 patients from four Centers".Hepatology.4.95S-101S. 1984.

184.- Schenker S."Medical treatment vs. transplantation in liver

disorders".Hepatology4.102S-106S.1984.

185.- Seaworth B.J., Garrett L.E., Stead W.W., Hamilton J.D.  
"Non-A, non-B hepatitis and chronic dialysis- another dilemma".  
Am. J. Nephrol.4.235-239.1984.

186.- Seeff L.B., Koff R.S."Evolving concepts of the clinical and  
serologic consequences of hepatitis B virus infection".Semin.  
Liver Dis.6.11-22.1986.

187.- Shames B., Fung L.S., Bradbury W.C., Levy G.A."Presence of  
integrated hepatitis B virus (HBV) DNA in blood mononuclear cells  
(PBM) of patients with HBV infection".Hepatology.5.1030.1985.

188.- Shaw B.W., Wood R.P., Stratta R.J., Pillen T.J., Langnas  
A.N."Stratifying the causes of death in liver transplant  
recipients. An approach to improving survival".Arch.  
Surg.124.895-900.1989.

189.- Sherlock S."El higado en el siglo veintiuno".Rev. Clin.  
Esp.182.489-491.1988.

190.- Sherlock S."Classifying chronic hepatitis".Lancet ii.  
1168-1170.1989.

191.- Sherlock, S."Disease of the Liver and Biliary System".  
Seventh Edition. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1985.

192.- Shimoda T., Shikata T., Karasawa T., Tsukagoshi S., Yoshimura M., Sakurai I."Light microscopic localization of hepatitis B virus antigens in the human pancreas. Possibility of multiplication of hepatitis B virus in the human pancreas". Gastroenterology.81.998-1005.1981.

193.- Sinclair S.B., Greig P.D., Blendis L.M., Abecassis M., Roberts E.A., Phillips M.J., Cameron R., Levy G.A."Biochemical and clinical response of fulminant viral hepatitis to administration of prostaglandine E. A preliminary report".J. Clin. Invest.84.1063-1069.1989.

194.- Sjogren M.H., Lemon S.M."Low molecular weight IgM antibody to hepatitis B core antigen in chronic hepatitis B virus infection". J. Infect. Dis.148.445-451.1983.

195.- Skinhoj P., Mikkelsen F., Hollinger B."Hepatitis A in Greenland, Importance of specific antibody testing in epidemiologic surveillance".Am. J. Epidem.105.140.1977.

196.- Snover D.C., Freese D.K., Sharp H.L., Bloomer J.R., Najarian J.S., Ascher N.L."Liver allograft rejection. An analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection".Am. J. Surg. Pathol.11(1).1-10.1987.

197.- Starzl T.E., Groth C.G., Brettschneider L., y col."Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the

human liver".Surgery.63.549-563.1968.

198.- Starzl T.E., Iwatsuki S., Shaw B.S.Jr., Van Thiel D.H., Gartner J.C., Zitelli B.J., Malatack J.J., Schade R.R."Analysis of Liver Transplantation".Hepatology.4.47S-49S.1984.

199.- Starzl T.E., Iwatsuki S., Shaw B.W."Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improved results of Liver Transplantation".Semin. Liver Dis.5.334-343.1985.

200.- Starzl T.E., Kakala T.R., Shaw B.W."A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement".Surg. Gynecol. Obstet.158. 223-230.1984.

201.- Starzl T.E., Marchioro T.L., Von Kaula K.N., y col.  
"Homotransplantation of the Liver in humans".Surg. Gynecol. Obstet.117.659-676.1963.

202.- Starzl T.E., Todo S., Tzakis A.G., Gordon R.D., Makowka L., Stieber A., Podesta L., Yanaga K., Concepcion W., Iwatsuki S.  
"Liver Transplantation: an unfinished product".Transplant. Proc. 21.2197-2200.1989.

203.- Stevens C.E., Alter H.J., Taylor P.E., Zang E.A., Harley E.J., Szmuness W. and the Dialysis Vaccine Trial Study Group."Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy".N. Engl. J. Med.311.496-501.1984.



- 204.- Stevens C.E., Szmuness W."A controlled clinical trial of hepatitis B vaccine: hepatitis case characteristics". Hepatology. 1. 59.1981.
- 205.- Stieber A.C., Ambrosino G., Van Thiel D., Iwatsuki S., Starzl T.E."Orthotopic Liver Transplantation for Fulminant and Subacute Hepatic Failure".Gastroenterol. Clin. North Am. 17.157-165.1988.
- 206.- Su I.J., Kuo T.T., Liaw Y.F."Hepatocyte hepatitis B surface antigen: diagnostic evolution of patients with clinically acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis".Arch. Pathol. Lab. Med.109.400-402.1985.
- 207.- Sumazaki R., Motz M., Wolf H., et al."Detection of hepatitis B virus in serum using amplification of viral DNA by means of the polymerase chain reaction".J. Med. Virol. 27.304-308.1989.
- 208.- Summers J., Mason W.S."Replication of the genome of a hepatitis B like virus by reverse transcription of an RNA intermediate".Cell.29.403-415.1982.
- 209.- Summers J.A., O'Connell A., Millman L."Genome of hepatitis B virus. Restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles".Proc. Nat. Acad. Sci. USA.72.4597-4601.1975.

210.- Superina R.A., Pearl R.M., Greig P.D., Levy G., Falk J., Langer B."Effect of DRw6 Antigen in Recipients and Donors on Survival After Liver Transplant".Transplant. Proc.21.786-788. 1989.

211.- Szmuness W., Dienstag J.L., Purcell R.H."Distribution of antibody to hepatitis A antigen in urban adult populations".N. Engl. J. Med.295.755-759.1976.

212.- Takahashi K., Machida A., Funatsu G. y col."Immunochemical structure of hepatitis Be antigen in the serum".J. Immunol.130. 2903-2907.1983.

213.- Terpstra O.T., Schalm S.W., Weimar W., Willemse P.J.A., Baumgartner D., Groenland T.H.N., Ten Kate F.W.J., Porte R.J., De Rave S., Reuvers C.B., Stibbe J., Terpstra J.L."Auxiliary partial liver transplantation for end-stage chronic liver disease".N. Engl. J. Med.319.1507-1511.1988.

214.- Terpstra O.T., Schalm S.W., Revvers C.B. y col."The role of auxiliary liver transplantation".Transplant. Proc. 19.4370-4372.1987.

215.- Texeira M.R.Jr., Weller I.V., Murray A. et al."The pathology of hepatitis A in man".Liver.2.53.1982.

216.- Thomas H.C., Lever A.M.L., Scully L.J., Pignatelli M.

"Approaches to the treatment of hepatitis B virus and Delta-related liver disease".Semin. Liver Dis.6.34-41.1986.

217.- Tiollais P., Pourcel C., Dejean A."The hepatitis B virus". Nature.317.489-495.1985.

218.- Trepo C.G., Robert D., Motin J., Trepo D., Sepetjian M., Prince A.M."Hepatitis B antigen (HBsAg) and/or antibodies (anti-HBs and anti-HBc) in fulminant hepatitis : pathogenic and prognostic significance".Gut.17.10-13.1976.

219.- Trepo C.G., Zukerman A.J., Bird R.C., Prince A.M."The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa".J. Clin. Path.27.863-868.1974.

220.- Trey C., Davidson C.S."The management of fulminant hepatic failure", en "Progress in Liver Diseases", p. 282. Popper H., Shaffner F. Ed. New York, Grune & Straton, 1970.

221.- Trichopoulos D., Day N.E., Kaklamani E., Tzonou A., Munoz N., Zavitsanos X., Koumantaki Y., Trichopoulou A."Hepatitis B virus, tobacco smoking and ethanol consumption in the etiology of hepatocellular carcinoma".Int. J. Cancer.39.45-49.1987.

222.- Tsiquaye K.N., Portmann B., Tooey G y col."Non-A, non-B hepatitis in persistent carriers of hepatitis B virus

infections".J. Med. Virol.11.179-189.1983.

223.- Tsubouchi H., Hirono S., Gohda E., Nakayama H., Takahashi K., Sakiyama O., Miyazaki H., Sugihara J., Tomita E., Muto Y., Daikuhara Y., Hashimoto S."Clinical significance of Human Hepatocyte Growth Factor in blood from patients with Fulminant Hepatic Failure".Hepatology.9.875-881.1989.

224.- Van Thiel D.H., Gavaler J.S., Tarter R.E., Starzl T.E. "Past, Present and Future of Liver Transplantation", capítulo 1, p. 1-22, en "Transplantation of the Liver", Maddrey W.C., Current Topics in Gastroenterology, Elsevier, New York, 1988.

225.- Van Thiel D.H., Schade R.R., Gavaler J.S., Shaw B.W.Jr., Iwatsuki S., Starzl T.E."Medical aspects of liver transplantation".Hepatology.4.79S-83S.1984.

226.- Vetter D., Doffoel M., Bockel R."Aspects immunologiques de la physiopathologie des hépatites virales B. Première partie: les hépatites aiguës".Gastroenterol. Clin. Biol.13.916-921.1989.

227.- Vickers C., Neuberger J., Buckels J., McMaster P., Elias E."Transplantation of the liver in adults and children with fulminant hepatic failure".J. Hepatol.7.143-150.1987.

228.- Vogel W., Dietze O., Judmaier G., Then P., Schmid Th., Margreiter R."Delayed clearance of HBsAg after transplantation

for fulminant Delta-hepatitis".Lancet i.52.1988.

229.- Wei M., Todo J., Fung J., Gambrell B., Starzl T.E., Demetris A.J."Analysis of hepatitis B viral antigen expression in liver allografts: correlation with HBV serum marker, MHC antigen and histopathology".The 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease (The 7th Triennial Congress). April 4-8, 1990, Houston.

230.- Welch C.S."A note on transplantation of the whole liver in dogs".Transplant. Bull. 2.52.1955.

231.- Weston M.J., Talbot I.C., Howorth P.J.N., Mant A.K. y col. "Frequency of arrhythmias and other cardiac abnormalities in fulminant hepatic failure".Br. Heart. J.38.1179-1188.1976.

232.- Williams R., Gimson A.E.S."An assessment of Orthotopic Liver Transplantation in Acute Liver Failure". Hepatology. 4. 225-245.1984.

233.- Wong D.C., Purcell R.H., Sreenivasan M.A. et al."Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology".Lancet ii.876-879.1980.

234.- Zafrani E.S., Leclercq B., Vernant J-P. et al."Massive Blastocytic Infiltration of the Liver: A Cause of Fulminant Hepatic Failure". Hepatology.3.428-432.1983.

235.- Zeldis J.B., Dienstag J.L., Gale R.P."Aplastic anemia and non-A, non-B hepatitis".Am. J. Med.74.64-68.1983.

236.- Zuckerman G.R., Hacker E.J., Aach A."Epidemiological-clinical correlates of hepatitis B antigen subtypes".Gastroenterology.66.408-414.1974.

:

.